UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963 N° 54

CONTRIBUTION A L'ETUDE des Insuffisances Cortico-Surrénales Dissociées chez l'enfant

(A propos de 3 nouvelles observations)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

PAR

Marcel RAZANAMPARANY

Ancien Externe des Hôpitaux de Toulouse
Lauréat de la Faculté

MEMBRES DU JURY

MM. SOREL (R.), *Président*
VIRENQUE (J.)
BARDIER (A.) } *Assesseurs*
MONNIER (J.)
PASQUIÉ, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve R. LION
16, Rue Lakanal, 16
1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE

des Insuffisances Cortico-Surrénales Dissociées chez l'enfant

(A propos de 3 nouvelles observations)

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN.	MM.	Lazorthes.
1er ASSESSEUR		Blanc.
2e ASSESSEUR.		Sorel.
DOYENS HONORAIRES.		Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut, Vallois, Tapie, Delas, Riser.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale.	MM.	Mériel.
Clinique médicale.		Gadrat.
Clinique chirurgicale et Gynéco ogie.		Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer.		Grin.oud.
Clinique chirurgicale infanti e et Orthopédie		Virenque.
Clin que des Ma adies cutanées et syphilitiques.		Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		Morel.
Clinique des Maladies des voies urinaires		Lhez.
C in que médicale infantile et Puériculture.		Sorel (R.).
Clinique médica e de la Première enfance.		Bardier.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		Géraud.
Clinique obstétricale.		Guilhem (P.).
Clinique odonto-stomatologique.		Cadenat (H.).
Cl nique ophtalmolog que		Calmettes.
C inique O.R.L. et de Chirurgie maxil o-fa ia le		Calvet.
Rhumato ogie.		Ruffié (R.).
C.inique traumatologique des memb es.		Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale		Pontonnier.
Anatomie.		Lazorthes.
Anatomie appliquée.		Poulhès.
Anatomie patholog que		Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale.		Andr eu.
Chimie biologique		Va digu é (P.).
Electro-Radiologie.		Marquès.
Embryologie		Broussy.
Histologie.		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et C imatologie		Darnaud.
Médecine légale et du Travail		Planques.
Médecine sociale		Bounhoure.
Parasitologie		Bouisset.
Pathologie chirurgicale		Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale.		Sendrail.
Physico-Chimie		Auvergnat.
Physiologie		Laporte (Y.).
Phys ologie appliquée et Pharmacol gie.		Baiset.
Physique biologique et médica'e.		Bagnard.
Propédeutique médica e.		Laporte (J.).
Thérapeutique		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée. .	MM.	Coulouma.
Bactériologie.	Mme	Enja bert.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale.	MM.	Douste-Blazy.
Histologie et Embryologie. . . .		Planel.
Ophtalmologie.		Déodati.
Parasitologie.		Ruffié (J.).
Physiologie		Montastruc.
Physique médicale.		Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie.	MM.	Bastide.
Anatomie pathologique.		Bouissou.
Anesthésiologie		Lareng.
Carcinologie.		Estrade.
Chirurgie générale.		Gédéon.
Electro-Radiologie.		Pons.
Hématologie.		Ducos.
Histologie et Embryologie. . . .		Guilhem (A.).
M decine générale.		Monnier.
Oto-Rhino-Laryngologie. . . .		Claux.
Patho ogie expérimenta e. . . .		Gle zes.
Physiologie.		Bessou.
Physique médicale.		Commanay.

AGREGES

Médecine générale.	MM.	Ribaut.
—		Calazel.
—		Rascol.
—		Le Tallec.
—		Ribet.
Chirurgie générale.		Enjalbert.
—		Ficat.
—		Pasquié.
—		Souquet.
—		Sarrazin.
—		Gaubert.
Dermatologie - Syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie.		Denard.
Méde ine légale.		Grèzes-Rueff.
Neurochirurgie.		Espagno (J.).
Neuro ogie et Psychiatrie. . . .		Gayral.
Obstét ique		Esp gno (Guy).
Ophtalmo ogie.		Bec.
Pneumo-Phtisiologie.		Delaude.

AGREGES LIBRES

Anatomie.	MM.	Thomas.
Pathologie chirurgicale		D eulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique, Cryptogamie.	Mme	Dulucq-Mathou.
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle.	MM.	Bourbon.
Chimie pharmaceutique.		Blanc.
Matière médicale.		Vincent.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie		Caujolle.
Pharmacie galénique		Stanislas.
Zoologie.		Roux.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie.	M.	Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles	Mme	Caujolle.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie.	MM.	Breuillaud.
Sciences physiques		Pitet.
Toxi o ogie.		Broussy G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal.	MM.	Roche.
Secrétaire.		Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963 N° 54

CONTRIBUTION A L'ETUDE des Insuffisances Cortico-Surrénales Dissociées chez l'enfant

(A propos de 3 nouvelles observations)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

PAR

Marcel RAZANAMPARANY

Ancien Externe des Hôpitaux de Toulouse
Lauréat de la Faculté

MEMBRES DU JURY

MM. SOREL (R.), *Président*
VIRENQUE (J.)
BARDIER (A.) } *Assesseurs*
MONNIER (J.)
PASQUIÉ, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve R. LION
16, Rue Lakanal, 16
1963

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Ils m'ont tout donné et surtout l'inestimable exemple d'une vie de travail, d'honnêteté et d'amour.

Cette œuvre leur appartient : s'ils pouvaient en tirer quelques raisons de fierté et de joie, mon but serait atteint.

Qu'ils y trouvent, en tout cas, un bien faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-PÈRE

A MA BELLE-MÈRE

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Raymond SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile
et de Puériculture
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance pour la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignée depuis qu'il a bien voulu nous accepter parmi ses élèves et nous initier à la Pédiatrie. C'est à chaque instant que nous avons eu le privilège d'admirer sa très grande expérience clinique, sa profonde érudition et ses brillantes qualités de Maître.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce sujet de thèse.

Qu'en ce jour il nous permette de lui rendre hommage, et qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre admiration respectueuse.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur J. VIRENQUE
Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile
et Orthopédie
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons trouvé dans son Service un accueil particulièrement gentil, et nous y avons acquis un bagage de connaissance considérable tant la clarté et la logique de son magistral enseignement clinique ont soulevé notre enthousiasme.

Il nous a fait le très grand honneur de siéger à notre Jury de thèse.

Qu'il trouve ici la marque de notre très grande admiration et qu'il soit assuré de notre profond attachement.

Monsieur le Professeur A. BARDIER
Professeur de Clinique Médicale de la Première Enfance
Médecin des Hôpitaux

Il nous apprend chaque jour notre métier de pédiatre d'une manière combien vivante, claire et cartésienne. Il nous a apporté tout à la fois l'exemple de sa haute culture pédiatrique et de sa profonde connaissance clinique.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter de juger ce travail.

Qu'il nous permette de lui exprimer toute notre gratitude et notre admiration.

Monsieur le Professeur J. MONNIER

Professeur Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Il a été pour nous un Maître plein de sollicitude tout au long de nos études. Grand homme de science et fin clinicien, il a suscité notre admiration par son intelligence remarquable et la rigueur de son raisonnement.

Il a bien voulu accepter de nous juger.

Qu'il trouve ici un bien faible témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur PASQUIÉ

Professeur Agrégé de Chirurgie Générale
Chirurgien des Hôpitaux

Il nous a toujours témoigné la plus grande bonté, et le prouve encore une fois en acceptant d'être parmi nos juges.

Qu'il trouve ici tout à la fois l'expression de nos plus sincères remerciements et le témoignage de notre admiration pour ses grandes qualités de Maître et de Chirurgien.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MM. LES DOCTEURS DALOUS et DEGOY

Ils ont su nous faire profiter de leur expérience en toute simplicité et gentillesse. Leur aide et leur conseil nous été précieux, en particulier pour les observations qui illustrent ce travail.

Nous les en remercions infiniment.

A MM. LES DOCTEURS AUBAN, RÉGNIER ET M^me^ LE DOCTEUR SALANOVA

Qui nous ont toujours réservé le meilleur accueil à leur côté.

A NOS AMIS D'EXTERNAT ET DU C.E.S. DE PÉDIATRIE

INTRODUCTION

Sous le terme d'Insuffisance Cortico-Surrénale Dissociée, on désigne un groupe d'affections surrénales liées à un déficit électif d'une fraction d'hormones corticales, les autres fractions étant normales ou présentant une hypersécrétion réactionnelle.

Si la notion d'Insuffisance Dissociée est maintenant admise par tout le monde, l'accord par contre n'est pas réalisé en ce qui concerne sa place exacte au sein des Hypocorticismes et les syndromes qu'elle englobe.

En effet, les uns ne voient dans les Insuffisances Dissociées que des formes atypiques incomplètes des Insuffisances totales, alors que les autres les considèrent au contraire comme une entité tout à fait distincte de la Maladie d'Addison.

La principale difficulté réside en fait dans la définition du cadre des Insuffisances Dissociées, car les données varient selon qu'on envisage le problème sous l'angle clinique, biologique ou pathogénique. C'est ainsi que si nous considérions l'exemple du Syndrome de Debré-Fibiger (longtemps et classiquement avancé comme type d'Insuffisance dissociée), la dissociation est indiscutable sur le plan clinique et pathogénique :

— cliniquement, il y a insuffisance minérale du type addisonien, fonctionnement normal des glucocorticoïdes et hyperactivité réactionnelle androgénique,

— pathogéniquement, le mécanisme de base est un défaut de synthèse du Cortisol alors que la biosynthèse des androgènes et des minéralo-corticoïdes n'est pas altérée.

Par contre, sur le plan bioloigque, certes, le taux des 17-OH-Corticoïdes urinaires reste misérable, mais l'aldostéronurie est normale ou augmentée, prouvant que le déficit minéralo-corticoïde n'est qu'une apparence; le syndrome de perte de sel étant dû au contraire à un excès d'hormone diurétique du sodium, il faudrait plutôt parler alors « d'hypercorticisme dissocié ».

Bref, le problème reste très complexe : il est toujours difficile de faire un « recoupement » à la fois clinique et biologique. Classiquement, le critère anatomo-clinique était seul retenu en raison des inconnues qui subsistaient dans la pathogénie.

Mais en partant des acquisitions récentes apportées dans le chapitre physiopathologique et en se laissant guider par le résultat et l'interprétation de l'exploration biologique des surrénales de plus en plus poussée, peut-on à l'heure actuelle envisager une classification pathogénique des Insuffisances Cortico-surrénales Dissociées ? Et quelle place doit-on alors leur attribuer au sein des Insuffisances Surrénales ?

Tel est le problème que nous voudrions traiter ici à l'occasion de trois nouvelles observations recueillies dans le Service du Professeur Sorel, qui nous fourniront ainsi le prétexte à faire le point rapide :

— des bases physiopathologiques des Insuffisances Dissociées,

— de l'exploration biologique des surrénales chez l'enfant,

— de l'étude des tableaux cliniques actuellement individualisables d'insuffisances dissociées sous l'angle pathogénique.

En dernier lieu, la discussion nosologique de nos observations nous permettra d'illustrer le problème diagnostic posé par les Insuffisances Cortico-surrénales Dissociées.

HISTORIQUE GÉNÉRALE ET TERMINOLOGIE

Le cadre des Insuffisances Cortico-Surrénales s'est considérablement élargi depuis quelques années grâce à une meilleure connaissance du métabolisme des hormones corticoïdes.

Auparavant, en effet, on connaissait surtout la maladie décrite en 1855 par ADDISON, qui la rattache à la destruction des capsules surrénales dont BROWN-SEQUARD montre l'importance physiologique un an après. La Maladie d'Addison est à l'heure actuelle parfaitement individualisée.

A côté de cet hypocorticisme chronique, fut individualisée l'insuffisance surrénale aiguë par SERGENT et BERNARD (en 1898), puis par WATERHOUSE et FRIEDRICSHEN (1911-1918).

A cette époque-là on connaissait donc surtout les hypocorticismes caractérisés par des signes cliniques d'insuffisance surrénale et par des signes anatomiques de destruction ou d'atrophie des corticales, et qu'on opposait point par point aux hypercorticismes.

Dans le groupe de ces derniers était rangé un syndrome dont la première description clinique complète revient à PHILIPS (1886), mais c'est à FIBIGER (1905) et à R. DEBRÉ (1925) que revient le mérite de rattacher ce syndrome à l'hypertrophie des glandes surrénales.

Le syndrome de Debré-Fibiger présentait en effet tous les critères d'hypercorticisme avec son hyperandrogénisme clinique et son hyperplasie des surrénales à l'examen anatomique.

Mais on s'aperçut que biologiquement (Talbot, Butler et Ross, 1939), le syndrome de déshydratation qui dominait le pronostic immédiat était lié à un syndrome d'insuffisance minérale analogue à celle de la Maladie d'Addison. En 1950, Wilkins découvrit l'heureux effet de la Cortisone et émit l'hypothèse (par la suite vérifiée) d'un défaut de la biosynthèse du Cortisol par déficit enzymatique congénital. C'est alors que naquit l'idée d'Insuffisance surrénale dissociée (ou partielle), dont le syndrome de Debré-Fibiger constitue le type, et qui s'oppose donc à l'insuffisance globale ou totale (représentée par la Maladie d'Addison et les hypocorticismes aigus).

Seulement, on établit ensuite que le syndrome de perte de sel était lié non pas à une insuffisance minéralocorticoïde (Prader en 1955), mais au contraire à l'excès d'une substance diurétique du sodium (Wettstein, 1957). De ce fait, le syndrome de Debré-Fibiger réintègre le groupe des hypercorticismes, tandis que les quelques autres cas d'insuffisance dissociée connus (syndrome de Jaudon, 1946; cas de Julliard, 1950; de Sheppard, 1959) furent considérés simplement comme des formes cliniques incomplètes de l'hypocorticisme global (chronique ou aigu).

A l'heure actuelle, de nouvelles acquisitions dans la physiopathologie surrénale ont de nouveau changé le problème, comme nous allons l'établir au cours de cette étude. Toutefois, il nous faut, auparavant, dire quelques mots de la terminologie.

Nous avons, en effet, vu que le mot hypocorticisme désigne classiquement tout syndrome présentant des signes cliniques d'insuffisance surrénale et des signes

anatomiques d'hypotrophie, d'atrophie ou de destruction des cortex surrénaux. Il s'oppose à l'hypercorticisme dû à une hypersécrétion des surrénales qui sont anatomiquement hypertrophiées (ou tumorales).

Au cours de cette étude, nous utiliserons indifféremment les termes d'hypocorticisme ou d'insuffisance cortico-surrénale, mais en les prenant au sens large d'affection liée primitivement à une hyposécrétion surrénale, sans préjuger des aspects anatomo-pathologiques (exactement comme le mot hypothyroïdie désigne les affections liées à une hyposécrétion d'hormone thyroïdienne bien qu'anatomiquement il puisse s'agir de goitre).

De même, nous userons indifféremment des qualificatifs dissocié, partiel ou incomplet. Toutefois, à notre avis, ce dernier terme, pour ne pas prêter à confusion, devrait être réservé à certaines formes cliniques symptomatiques de la Maladie d'Addison dans lesquelles manque ou au contraire prédomine un signe clinique (formes incomplètes).

NOTIONS GENERALES DE BASE

Quelques notions de base doivent être rapidement rappelées pour mieux comprendre la physiopathologie de la surrénale.

Embryologie

La cortico-surrénale, d'origine méso-dermique, apparaît dès la quatrième semaine de la vie intra-utérine. Ce n'est qu'à la neuvième semaine qu'elle est pénétrée par l'ébauche de la médullo-surrénale d'origine ecto-dermique.

D'origine embryologique différente, de fonctions différentes aussi, cortex et médullaire auront une pathologie tout à fait distincte.

Histologie

Le cortex surrénal est fait de grandes cellules épithéliales au protoplasme particulièrement riche en inclusions lipoïdiques qui lui donnent un aspect spumeux (spongiocytes), leur disposition permet d'y reconnaître trois zones :

— périphérique, la plus mince ou *glomérulée*;
— moyenne, la plus épaisse, à laquelle la disposition radiée des cellules réparties en boyaux a valu le nom de *fasciculée*;
— centrale, aux cellules disposées en réseau ou *réticulée*.

A quoi correspond cette trilogie zonienne ?

Pendant longtemps, la théorie uniciste prévalait : seule la zone fasciculée est fonctionnelle, la zone glomérulée étant une zone de régénération et la zone réticulée une zone de « cimetière ».

A l'heure actuelle, la plupart des auteurs, sinon tous, se rallient à la théorie de la spécialisation solidement basée et sur des faits expérimentaux et sur des observations cliniques vérifiées à l'examen anatomo-pathologique.

A cette trilogie zonienne correspond une triple action physiologique et trois sécrétions hormonales différentes qu'on est autorisé à superposer :

— fonction minéralotrope de la glomérulée qui sécrète l'aldostérone ;
— fonction métabolique de la fasciculée qui sécrète le cortisol ou hydrocortisone ;
— fonction sexuelle de la réticulée qui sécrète les androgènes.

Physiologie

A. *Les minéralo-corticoïdes*

C'est au premier chef l'aldostérone (et non la désoxycorticostérone ou D.O.C., simple précurseur qui possède bien un pouvoir similaire, mais n'intervient qu'en cas d'hypersécrétion pathologique).

Elle tient sous sa dépendance l'excrétion rénale du sodium et du potassium : favorisant la rétention sodique et la fuite potassique, sa carence entraîne donc une fuite sodée et une hyperkaliémie, alors que son excès provoque les effets inverses. Son action sur le métabolisme glucidique est extrêmement réduite, mais néanmoins réelle, expliquant la nécessité d'associer la cortisone au D.O.C.A. dans les états d'hypoaldostéronisme.

La régulation de la sécrétion d'aldostérone est indépendante de l'A.C.T.H. : elle répond aux modifications de la volémie et de l'équilibre hydroélectrique de l'espace extracellulaire. L'excitent l'hypovolémie, l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie; la freinent, au contraire, les modifications inverses.

Ces modifications sont perçues par des chimio-récepteurs (au niveau du sinus carotidien) et par des volo-récepteurs (à l'abouchement de la veine cave inférieure dans l'oreillette, et peut-être intracrâniens) qui font sentir leur action par voie humorale grâce à une substance lipoprotidique sécrétée par des centres hypothalamo-hypophysaires : c'est l'adrénalo-glomérulo-trophine-hormone ou A.G.T.H. des Anglo-Saxons (Farell). Des travaux récents semblent montrer aussi la sécrétion par le rein d'une A.G.T.H., qui ne serait autre que l'angiotensine libérée dans le sang par l'action diastasique de la rénine, elle-même sécrétée dans certaines conditions par le rein ischémié. L'angiotensine est libérée dès que le rein voit son flux sanguin diminuer (Travaux de Davis, 1961; de Mulrow, 1962).

B. *Les gluco-corticoïdes*

Ce sont des 17 hydroxycorticostéroïdes représentés par la Cortisone (composé E) et surtout par le Cortisol (hydrocortisone, composé F).

Le Cortisol a une action très importante sur le métabolisme intermédiaire :

— il tend à élever le taux de la glycémie en favorisant la néo-glycogénèse d'une part et d'autre part en diminuant la consommation tissulaire de glucose (action anti-insuline) ;

— il favorise le catabolisme des protides (notamment des muscles et des os) nécessaire à la néo-glycogénèse ;

— il ne se comporte pas seulement comme une hormone lipolytique, il favorise aussi la resynthèse des graisses et leur stockage en des zones de topographie différente (thorax, nuque, face) ;

— l'action du Cortisol sur le métabolisme hydrominéral est certaine : à dose physiologique, il retient le sodium et chasse le potassium; mais à forte dose il possède en plus une action diurétique propre en augmentant la filtration glomérulaire de l'eau et du sodium, et surtout en s'opposant à la réabsorption tubulaire de l'eau : le Cortisol est en effet un agent à la fois antagoniste et destructeur de l'hormone antidiurétique.

De plus, le Cortisol intervient dans le mécanisme immunologique (actions anti-allergiques, anti-inflammatoires), dans l'hématopoièse...

Enfin, le Cortisol contrôle indirectement la pigmentation en freinant la M.S.H. (action centrale) et en neutralisant les effets excitateurs de la M.S.H. sur les mélanocytes (action périphérique).

La sécrétion du Cortisol est exclusivement commandée par l'A.C.T.H.; réciproquement, le Cortisol est la seule hormone A.C.T.H. freinatrice : lui seul règle donc le fonctionnement hypophyso-surrénal.

N. B. — Il convient de signaler certains travaux (Jean Crabbé, G. W. Thorn et collaborateurs, 1959) qui montrent que l'injection d'A.C.T.H. chez des sujets normaux s'accompagne aussi d'une légère augmentation de l'aldostéronurie. Ceci s'explique par l'hypersécrétion de Cortisol, qui provoque à forte dose, nous l'avons vu, une fuite d'eau et de sodium. Or, l'hypovolémie et l'hyponatrémie favorisent l'hypersécrétion de l'aldostérone.

C. *Les androgènes*

Les androgènes représentent dans leur immense majorité les sexo-corticoïdes.

La D.H.A. (déhydro-iso-androstérone), principe spécifiquement surrénalien, discrètement virilisant à dose physiologique, agit surtout sur la pilosité ambosexuelle. Comme tous les androgènes, il favorise l'anabolisme protidique et s'oppose à l'action catabolisante du Cortisol. Mais une partie de la D.H.A. se métabolise en androgènes du type gonadique (androstérone et étiocholanone) qui peuvent dériver également de la 17.OH progestérone.

Provenant, en ligne droite et en dérivation, des précurseurs du Cortisol, on pourrait presque tenir les androgènes surrénaliens pour des résidus de la synthèse cortisolique. Leur sécrétion est, de ce fait, subordonnée à celle de l'A.C.T.H., mais ils sont dépourvus de tout pouvoir A.C.T.H. freinateur.

Il faut enfin signaler que la surrénale chez le nouveau-né sécrète encore une quantité importante d'œstrogènes (travaux de Lelong et coll.). Cette sécrétion œstrogénique persiste chez l'adulte, puisqu'on a pu isoler chez l'homme et la femme, normaux ou castrés, des stéroïdes œstrogéniques biologiquement actifs (notamment l'œstrone).

D'ailleurs, il fut récemment prouvé que les androgènes peuvent se convertir, *in vivo*, en œstrogènes.

Histo-physiologie chez le nouveau-né

Il existe chez le nouveau-né une insuffisance corticale physiologique et transitoire qu'expliquent deux faits :

— l'involution histologique très particulière de la zone fœtale ;

— la maturation progressive du système hypothalamo-hypophysaire.

A la naissance, la cortico-surrénale se compose en effet de deux parties nettement distinctes : l'une périphérique (ou cortex adulte) comporte une zone glomérulée et quelques courtes travées de zone fasciculée; l'autre, couche interne, beaucoup plus importante, occupe environ 80 % de l'ensemble : dénommée zone fœtale transitoire (ou cortex interne ou zone androgénique fœtale), elle est formée de grosses cellules du même type que celles observées dans la zone réticulée de la surrénale adulte. Cette zone fœtale subit ensuite une involution histologique qui aboutit à sa disparition complète vers la fin de la première année.

En même temps se développe le cortex adulte avec :

— la glomérulée, qui existe à la naissance;
— la fasciculée, qui se développe à partir de la deuxième semaine;
— la réticulée, qui est définitivement installée dans le troisième mois.

Comme la zone fœtale ne peut sécréter que des hormones androgéniques (stéroïdes à 19 atomes de carbone) et œstronégéniques, l'on observe chez le nouveau-né une insuffisance cortico-surrénale transitoire, d'autant plus que la maturation du système hypothalamo-hypophysaire sécrétant la cortico-trophine se fait progressivement.

Cette insuffisance n'est cependant que relative, car stress et A.C.T.H. entraînent une réponse surrénale immédiate. Elle est bien démontrée en ce qui concerne les gluco-corticoïdes (dosages sanguins et urinaires). En ce qui concerne l'aldostérone, s'il existe une sécrétion physiologique réelle chez le nouveau-né, nul ne sait comment lier cette constatation avec la paradoxale élimination concomittante du sodium et surtout avec la diurèse chlorurée-sodique qui apparaît dans les premiers jours de la vie après injection d'A.C.T.H. intramusculaire.

Nous pensons, à la suite de nombreux auteurs (Klein, 1954; Muller et Gauthier en particulier), à l'existence, chez le nouveau-né, d'une hormone diurétique du sodium, dépendant de l'A.C.T.H.; elle entraînerait une déperdition sodique primitive stimulant secondairement la sécrétion d'aldostérone. Une telle substance a d'ailleurs été isolée en 1957 par Neher et Wettstein dans le syndrome de Debré-Fibiger. Il est probable que c'est la persistance anormale transitoire de cette hormone qui pourrait expliquer aussi un certain nombre de syndromes de perte de sel transitoires chez le nourrisson.

Quoi qu'il en soit, cette notion d'insuffisance surrénale transitoire permet d'expliquer, par sa persistance anormale, l'existence d'insuffisances corticales dissociées « fonctionnelles ».

Hormonogénèse

(cf. schéma page 26)

Toutes les hormones surrénales dérivent du cholestérol (ou des acétates).

1. L'hormonogénèse du corticol passe par les étapes suivantes :

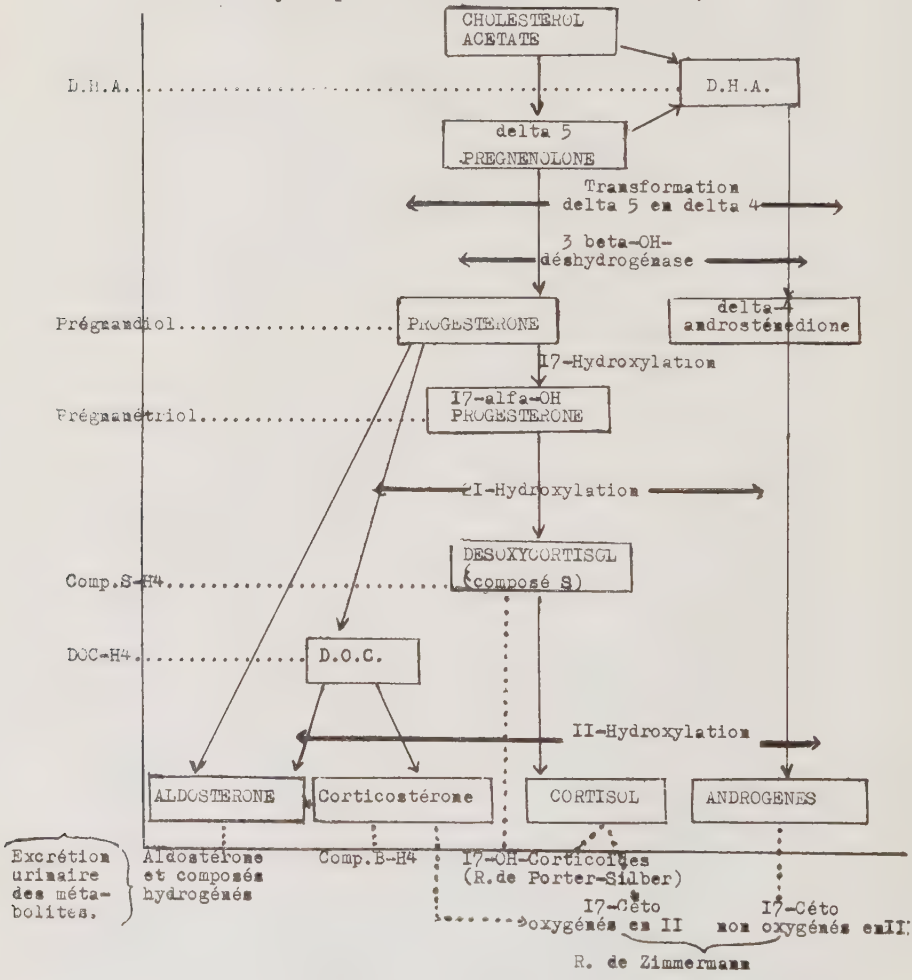
— Delta 5 prégnénolone,
— Progestérone,
— 17 Hydroxyprogestérone, qui, par le mécanisme de 2 hydroxylations successives, en 21, puis en 11, donne
— 21-Hydroxy-11 Désoxycorticostérone (composé S),
— Cortisol (composé F).

2. Sur cette avenue principale se branche une voie secondaire : la progestérone peut subir les 2 hydroxylations en 21 et 11, donnant :

— la désoxycorticostérone (composé Q),
— et la corticostérone (composé B).

- SCHEMA DE L'HORMONOGENESE -

(en pointillé l'excrétion urinaire des métabolites, et en trait très gras les "blocs enzymatiques" actuellement individualisés)



3. Les androgènes proviennent directement du cholestérol ou de la Delta 5 prégnénolone :

— Déhydro-épi-androstérone (D.H.A.),

— Delta 4 Androstérodione,

— Androgènes.

4. Une chaîne de réactions mal précisées aboutit à la synthèse de l'aldostérone : elle peut aussi provenir soit directement de la progestérone, soit à partir de la corticostérone par oxydation en C 18.

Devenir des hormones surrénales

1. *Le Cortisol* circule dans le sang sous forme libre, lâchement accouplé à une globuline de transport. Son utilisation par l'organisme s'accompagne d'une dégradation :

— La disparition de la double liaison 4 et de la fonction cétone en 3 aboutit à la formation de dérivés di et tétrahydrogénés. Ces substances qui gardent leur chaîne latérale en 17 sont les *17-OH-Corticoïdes* inactifs qui sont glycuro-conjugués par le foie et éliminés par les urines. Ce sont eux qui constituent la plus grande partie des 17-OH-Corticoïdes urinaires.

— Une partie du cortisol subit une dégradation plus complexe. Aux modifications précédentes s'associe la disparition de la chaîne latérale en 17 qui est remplacée par la fonction cétone. Ces 17 Cétostéroïdes, métabolites du cortisol, gardent potentiellement une fonction alcool ou cétone en 11 : ce sont des 11-Oxy-17-Hydroxycétostéroïdes qui suivent la destinée des 17-Cétostéroïdes :

— une petite partie se retrouve inchangée (1 %) ;

— la corticostérone subit des dégradations analogues.

2. *Les Androgènes* qui sont des 17-Cétostéroïdes, sont immédiatement conjugués et ne se trouvent dans le sang que sous forme de sulfo ou de glycuro-conjugués (selon

que le groupe hydroxyl en C 3 est en position α ou β), éliminés ensuite par l'urine : ce sont les *17-Cétostéroïdes urinaires* non oxygénés en 11.

3. L'aldostérone subit des dégradations mal connues. Une petite partie, simplement conjuguée, est excrétée telle quelle dans les urines.

Propriétés chimiques

Nous insisterons surtout sur celles qui permettent de différencier chimiquement les différentes hormones cortico-surrénales.

Il en existe finalement deux groupes :

— les 17 Cétostéroïdes, dépourvus de chaîne latérale;

— les Corticoïdes, possédant une chaîne latérale en 17 à 3 carbones (21 Hydroxy-20 Cétone). Parmi eux, les 17-OH-Corticoïdes, qui possèdent en outre un oxydrile OH en C 17 et dont le Cortisol est le chef de file.

Un certain nombre de propriétés chimiques permettent le dosage de ces hormones :

— leur forme libre, non conjuguée, est soluble dans bon nombre de solvants organiques;

— ils donnent, avec certains réactifs, des réactions colorées spécifiques des fonctions portées en C 17 :

Réaction de Zimmermann (métadinitrobenzène en milieu potassique) spécifique du groupement 17 Cétone, donc des 17 Cétostéroïdes;

Réaction de Porter et Silber (phénylhydrazine en milieu sulfurique) spécifique du groupement OH en C 17, donc des 17-OH-Corticoïdes;

Réaction au bleu de tétrazoline, spécifique de la chaîne latérale α cétone, donc de tous les corticoïdes.

Ces réactions peuvent se faire soit dans le sang, soit dans l'urine.

PHYSIOPATHOLOGIE CORTICO-SURRÉNALE

Ces quelques notions fondamentales permettent de mieux comprendre la physiopathologie de la cortico-surrénale.

Comme dans toute glande endocrine, on peut voir soit une hyposécrétion sur laquelle nous insisterons surtout, soit une hypersécrétion. Mais la cortico-surrénale a ceci de particulier : elle assure en définitive deux fonctions relativement autonomes :

— la fonction minéralo-corticoïde, assurée par la zone glomérulée, régie par un centre hypothalamo-épiphysaire, pratiquement indépendante de l'hypophyse ;

— la fonction gluco-corticoïde et sexuelle, hypophyso-dépendante, assurée la première par la zone fasciculée, la seconde par la zone réticulée ; chacune peut être altérée pour son propre compte. Mais, comme seul le cortisol règle le fonctionnement hypophyso-cortico-surrénalien, un déficit en cortisol amènera une hypersécrétion d'A.C.T.H. et automatiquement une hypersécrétion réactionnelle des androgènes.

On conçoit dès lors la possibilité de troubles d'une seule fraction des corticoïdes surrénaux.

Insuffisance cortico-surrénale (hypocorticisme)

Elle peut être totale, portant sur toutes les hormones corticoïdes, ou dissociée (partielle) n'intéressant que l'un ou deux des trois groupes hormonaux.

I. *Insuffisance totale*

Il y a une destruction globale des capsules surrénales. Sans entrer dans le détail, signalons que selon l'étiologie elle peut évoluer :

a) soit sur le mode chronique entrecoupé de poussées évolutives aiguës : c'est essentiellement la Maladie d'Addison due dans la majorité des cas à la destruction des cortico-surrénales par une aplasie d'étiopathogénie inconnue ou par la tuberculose;

b) soit sur le mode aigu : il peut s'agir d'une poussée évolutive au cours d'une tuberculose latente des capsules. D'autres causes peuvent se voir : hémorragie, hématomes massifs bilatéraux du nouveau-né, surrénalites infectieuses, dont le syndrome de Waterhouse-Friederichsen, crise aiguë post-surrénalectomique;

c) c'est ici qu'il faut ranger, selon de nombreux auteurs (De Gennes), le syndrome de Prader-Gurtner; il y a, en effet, un envahissement de tout le cortex par de grandes cellules remplies d'enclaves lipoïdiques. On pense que ce syndrome serait dû à une enzymopathie congénitale qui empêcherait le passage des stéroïdes Delta 5 en stéroïdes Delta 4, d'où défaut de synthèse des trois groupes hormonaux.

II. *Insuffisance dissociée*

L'hyposécrétion n'intéresse qu'une seule fraction d'hormones corticoïdes et respecte les autres fractions.

Elle peut être primitive, par atteinte de la cortico-surrénale elle-même, ou secondaire à une lésion centrale.

A. *Insuffisance d'origine centrale* (ou secondaire) :

En général, l'atteinte surrénale n'est qu'un symptôme noyé dans un tableau plus vaste d'atteinte pluri-glandulaire; mais elle peut être isolée surtout au début.

1. Les insuffisances anté-hypophysaires s'accompagnent d'hyposécrétion gluco-corticoïdique et androgénique, alors que la fonction minéralotrope est toujours pratiquement respectée. Ce fait a été signalé déjà par SHEEHAN lui-même dans la description de la maladie qui porte son nom.

2. On a rapporté chez l'adulte des cas d'hypoaldostéronisme isolé à la suite de lésions hypothalamo-épiphysaires: traumatique (MOORE, 1954; PETIT-DUTAILLIS et BERNARD-WELL, 1958), post-opératoire (COOPER et CREVIER, 1952), tumorale (CORT, 1954). Ce sont en fait des cas rarissimes et jusqu'ici, à notre connaissance, aucune observation n'a été rapportée chez l'enfant.

B. *Insuffisance primitive d'origine surrénale :*

Elles sont les plus intéressantes et nous retiendront davantage.

Schématiquement, la dissociation de l'insuffisance cortico-surrénale peut être due :

— soit à un défaut de synthèse d'une des hormones par enzymopathie congénitale. C'est le cas de la plupart des hyperplasies congénitales des surrénales (H.C.S.) qui relèvent d'un déficit isolé en Cortisol;

— soit à une atrophie d'une zone histologique d'étiologie inconne: c'est ce qui se voit dans l'observation de SHEPPARD;

— soit à un trouble fonctionnel par persistance de l'insuffisance physiologique transitoire observée chez le nouveau-né.

La dissociation peut porter :
— soit sur la fonction gluco-corticoïde;
— soit sur la fonction minéraloïde;
— la fonction androgénique, nous l'avons vu, a peu

d'importance chez l'enfant et elle est largement compensée par la sécrétion testiculaire chez le garçon.

1. *Déficit isolé en gluco-corticoïdes.*

Les syndromes les plus fréquents et les mieux connus sont liés à une enzymopathie congénitale responsable du trouble de la synthèse du Cortisol : ce sont les *hyperplasies congénitales des surrénales* (H.C.S.).

Le déficit en Cortisol provoque :

— en amont, une accumulation des stéroïdes précurseurs (variables selon le bloc enzymatique) ;

— en aval, une hypersécrétion d'A.C.T.H. (le Cortisol seul règle le fonctionnement hypophyso-cortico-surrénal) responsable d'une stimulation considérable des activités surrénales qu'il contrôle et dont la synthèse n'est pas bloquée: en particulier celles des androgènes. Ceci explique le syndrome d'hyperandrogénisme commun à toutes les hyperplasies congénitales des surrénales;

— la sécrétion de l'aldostérone est par contre respectée;

— dans la majorité des cas, si l'on observe bien un taux abaissé des 17-OH-Stéroïdes urinaires (métabolites du Cortisol), on assiste plus rarement à des troubles hypoglycémiques : ceci n'est pas pour nous étonner, car il existe de nombreuses hormones hyperglycémiantes. Plusieurs auteurs ont aussi établi que, dans ces cas, le cortex surrénal restant travaille au maximum.

Actuellement, trois blocs enzymatiques sont connus (cf. schéma p. 26), mais il est probable que dans les années à venir d'autres enzymopathies seront identifiées, « car chaque variété clinique comporte une physionomie biologique particulière, ce qui traduit la grande diversité des troubles métaboliques responsables des H.C.S. » (Gilbert-Dreyfus).

a) *Le défaut du passage des stéroïdes Delta 5 aux Delta 4* serait responsable du syndrome de Prader-Gurtner (hyperplasie lipoïdique des surrénales) : il y aurait ainsi un trouble de la synthèse des trois groupes hormonaux à la fois. L'enzymopathie intéresserait aussi le testicule, ce qui explique le défaut de masculinisation chez l'embryon, si bien que, cliniquement, les organes génitaux externes sont toujours féminins, quel que soit le sexe gonadique et chromatinien. Pour certains auteurs (De Gennes), ce syndrome devrait être rangé dans le cadre des Insuffisances Globales. En fait, les examens biologiques, qui n'ont pu être effectués que sur un cas par Prader, semblent montrer des taux de bases des stéroïdes urinaires sensiblement normaux.

De sorte qu'à l'état actuel de nos connaissances, il est encore difficile de trancher si le syndrome de Prader-Gurtner appartient aux insuffisances dissociées ou aux insuffisances totales.

b) *Le défaut de la 11 β Hydroxylation* est responsable du syndrome de Bongiovanni-Eberlein; il provoque une sécrétion anormale des stéroïdes précurseurs : le composé S (d'où présence dans les urines de quantités importantes de Tétra-Hydro S qui donnent aussi la réaction de Porter et Silber) et la D.O.C. (dont on sait l'action hypertensive). On a pu reproduire expérimentalement ce syndrome biologique par l'administration d'un inhibiteur de la 11 β Hydroxylase, le SU 4885 ou Métopirone.

c) *Le défaut de la 21 Hydroxylation* provoque en amont une accumulation de 17-OH-Progestérones, qui se traduit par une élévation importante et caractéristique du taux urinaire du Prégnanétriol (et du Prégnanétriol-11-One).

Ce bloc enzymatique est commun à l'hyperplasie virilisante pure et au syndrome de Debré-Fibiger, où existe

en plus un syndrome de perte de sel. Deux problèmes se posent ici encore, imparfaitement élucidés à l'heure actuelle :

— l'origine de ce syndrome de perte de sel;
— la nature des différences profondes entre ces deux formes d'H.C.S.

En ce qui concerne le syndrome de perte de sel, il est actuellement établi qu'il est différent de celui observé dans la Maladie d'Addison. En effet :

— l'aldostéronurie est normale ou même augmentée;
— la perturbation du métabolisme potassique est différente, il y a en particulier une kaliurie normale ou augmentée;
— les troubles sont accrus par l'injection d'A.C.T.H.

Aujourd'hui on pense à l'existence d'une hormone diurétique du sodium ou S.E.F. (Salt-Excreting-Factor des Anglo-Saxons) sous contrôle de l'A.C.T.H. L'hypersécrétion d'A.C.T.H. amène un excès de S.E.F. et, partant, une carence saline partiellement, mais partiellement seulement, compensée par la sécrétion d'aldostérone. Une telle hormone a d'ailleurs été isolée en 1957 par Neher et Wettstein (3 β-16 α-Dihydroxy-allo-prénane-20-one). Plus récemment (1961), Jacobs vient de démontrer que la 17-OH-Progestérone (produit précurseur) possède un pouvoir diurétique du sodium.

Quelles sont les différences profondes entre la forme virilisante pure et le syndrome de Debré-Fibiger ? Relevant d'un même bloc enzymatique, pourquoi le syndrome de perte de sel manque-t-il dans le premier cas ?

Pour certains auteurs, il existe une différence de nature : un bloc enzymatique secondaire s'ajouterait au défaut de la 21 Hydroxylation lorsqu'il existe un syndrome de perte de sel. De fait, on ne note jamais les deux formes dans la même fratrie.

Pour d'autres auteurs, il s'agit d'une différence de degré : la 21 Hydroxylation intervient aussi dans la synthèse de l'aldostérone à partir de la progestérone. Ceci vient d'être confirmé par des travaux récents de Bryan et Barter (1962) : sous régime déchloruré, la sécrétion de l'aldostérone augmente plus faiblement dans le syndrome de Debré-Fibiger (6 à 24 γ/24 h) que chez des sujets normaux (205 à 432 γ/24 h). Dans les formes intenses, le déficit en Cortisol est profond, l'A.C.T.H. largement sécrétée, l'hormone diurétique de sodium serait fabriquée en quantité élevée et la synthèse de l'aldostérone elle-même limitée ne parvient pas à compenser la perte de sel. Dans les formes plus légères, il y aurait moins d'hormone diurétique du sodium formée et plus d'aldostérone, si bien que le syndrome de perte de sel n'apparaît pas. Wilkins et Bartter ont montré d'ailleurs que dans les formes virilisantes pures, l'injection d'A.C.T.H. augmente l'excrétion urinaire de sodium. Sur le plan biologique, si le taux des 17-OH-Corticoïdes est toujours misérable dans le syndrome de Debré-Fibiger, il reste peu abaissé dans la forme virilisante. Nous connaissons actuellement des formes latentes du syndrome de Debré-Fibiger, qui se présente cliniquement comme une forme virilisante pure, mais le test à l'A.C.T.H., les agressions infectieuses et traumatiques, chirurgicales en particulier, peuvent déclencher une grave insuffisance minéraloïde.

d) Bongiovanni a rapporté en 1961 une forme d'H.C.S. où le syndrome de perte de sel mortel malgré la thérapeutique, s'associait à l'absence des anomalies stéroïdiennes classiques (pas de Prégnanétriol ni de Prégnanétriol-20-One). Ce syndrome fut interprété comme *un déficit de la 3 α-OH-Déshydrogénase* intervenant à un stade précoce de la corticoïdogénèse (formation de la progestérone).

2. *En dehors des H.C.S.*, le déficit isolé en glucocorticoïdes s'observe plus rarement. En effet, sauf dans les insuffisances fonctionnelles, l'absence d'hyperandrogénisme réactionnel et secondaire à l'hypocortisolémie ne peut s'expliquer que par l'atteinte associée obligatoire de la fonction androgénique; cette atteinte pouvant être primitive (atrophie associée de la zone réticulée) ou le plus souvent secondaire à un déficit en A.C.T.H. (insuffisance d'origine centrale). Néanmoins, la fonction androgénique chez le petit enfant a encore relativement peu d'importance et c'est pourquoi c'est le déficit glucocorticoïde qui domine presque toujours.

a) *Les hypoglycémies fonctionnelles cortico-sensibles* occupent ici la meilleure place.

Elles se manifestent par des crises déclenchées lors de circonstances spéciales qui mettent en jeu la néo-glycogénèse (jeûne prolongé, émotion, stress). L'insuffisance cortico-surrénalienne peut s'expliquer :

— soit que l'immaturation des cortico-surrénales, normale chez le nouveau-né, se conserve anormalement;

— soit qu'il existe une « rigidité » du système hormonal, la régulation ne se déclenchant pas de façon satisfaisante;

— soit qu'il existe une insuffisance fonctionnelle antéhypophysaire. Mais l'A.C.T.H. n'agit que par l'intermédiaire du Cortisol (l'hypoglycémie par hyposécrétion de S.H. est rarissime).

Quelle que soit la pathogénie exacte de ces hypoglycémies fonctionnelles cortico-sensibles, un de leurs caractères essentiels reste leur grande sensibilité à l'insuline lors du test à l'insuline; Hartmann et Jaudon ont montré que le type de réponse hypoglycémique observée est une réponse normale chez le nouveau-né, seule est anormale sa persistance chez certains enfants.

Les travaux de SENDRAIL et BLUM ont conduit ces auteurs à « assimiler le test à l'insuline à un test de Thorn indirect », l'insuline exerce « un pouvoir de stimulation sur le couple hypophyso-surrénal et sur la sécrétion du cortex ». De sorte que l'on peut considérer les hypoglycémies fonctionnelles cortico-sensibles comme des insuffisances dissociées fonctionnelles : elles guérissent spontanément vers l'âge de 5 ans.

b) Plus rares sont les cas d'insuffisance gluco-corticoïde isolée *par atrophie « dissociée » du cortex surrénal:* deux cas seuls sont connus à l'heure actuelle, rapportés par SHEPPARD. Il s'agit d'une atrophie des cortex surrénaux où l'absence de la zone fasciculée est associée à l'absence de la zone réticulée (ce qui explique l'absence de l'hyperandrogénie réactionnelle) et à la persistance d'une zone glomérulée normale. On ignore la cause exacte de cette atrophie : est-elle acquise ou congénitale (il s'agit de deux sœurs) ? Est-elle due au non-développement du « cortex adulte » (chez le nouveau-né, nous l'avons vu, le cortex surrénal comprend deux parties: le cortex fœtal qui disparaît et le cortex adulte qui n'est composé que de la zone glomérulée et de quelques travées de la zone fasciculée) ? Est-elle primitive ou secondaire à un déficit en A.C.T.H. ?

C'est probablement aussi le cas du garçon de 11 ans, publié par MOZZICONACCI, qui présente un déficit gluco-corticoïde et androgénique révélé par le test de Thorn, qui est négatif, alors que la fonction minérale est indemne.

3. *Déficit isolé en minéralo-corticoïde :*

a) La physiopathologie est ici encore inconnue, à part les cas mortels dont la vérification anatomique a mis en évidence l'atrophie ou l'absence de la zone glomérulée isolée (cas de MAC-MAHON, 1957), ou associée à l'atteinte

de la fasciculée (Deny, 1955; Carter, 1959). La cause exacte de cette atrophie n'est pas éclaircie.

b) L'hypothèse d'une exagération en intensité et en durée de l'insuffisance physiologique du nouveau-né a été avancée par Jaudon dans l'hypoaldostéronisme néonatal régressif du nourrisson (syndrome de Jaudon).

c) Enfin, dans l'hypoaldostéronisme chronique, devant son apparition néonatale et son caractère familial net, on se demande s'il s'agit d'une enzymopathie congénitale (en particulier défaut de la 18 oxydase), d'une maladie génétique, ou d'une lésion anatomique plus discrète de la zone glomérulée.

Hypersécrétion cortico-surrénale (hypercorticisme)

Nous n'y insisterons pas. Soulignons simplement qu'ici, certes, on peut observer une hypersécrétion globale des cortico-surrénales, mais le plus souvent l'hyperactivité prédomine sur l'un des trois groupes hormonaux. C'est ainsi qu'on peut distinguer trois catégories :

— *L'hyperaldostéronisme* (hypercorticisme minéralotrope), le plus souvent primitif, tumoral (Maladie de Cohn), parfois secondaire (l'hypersécrétion minéralotrope, sollicitée par des facteurs extra-surrénaliens, est destinée à maintenir l'équilibre hydro-électrolytique).

— *L'hypercorticisme Cushingien*, où prédomine le plus souvent l'hypersécrétion gluco-corticoïde. Ce peut être la Maladie de Cushing stricto sensu, des tumeurs cortico-surrénaliennes hypersécrétrices de gluco-corticoïde, ou des hypercorticismes fonctionnels par augmentation des besoins périphériques.

— *Les tumeurs virilisantes*, où l'hyperandrogénisme

primitif ne réagit pas au test de freination (ce qui le distingue de l'hyperandrogénisme réactionnel des H.C.S.).

— Signalons, enfin, *les tumeurs féminisantes des surrénales.*

Nous venons ainsi d'envisager la physiopathologie générale de la cortico-surrénale. Elle nous a permis de comprendre la possibilité d'insuffisance dissociée :

— d'origine centrale : il existe deux systèmes régulateurs pratiquement indépendants l'un de l'autre : un centre hypothalamo-épiphysaire qui règle la sécrétion minéralotrope, et un centre anté-hypophysaire (A.C.T.H.) dont dépend la sécrétion des gluco-corticoïdes et des androgènes. Chacun de ces systèmes peut être lésé pour son propre compte;

— d'origine cortico-surrénale. Cette glande comporte trois zones histologiques distinctes auxquelles se superposent trois sécrétions hormonales différentes, chacune d'elles pouvant être déficiente isolément. Mais le déficit en Cortisol s'accompagne obligatoirement d'une hyperandrogénie réactionnelle si la sécrétion androgénique reste intacte;

— fonctionnelle, enfin, soit qu'existe une modification des besoins périphériques, soit que subsiste anormalement l'insuffisance physiologique observée chez le nouveau-né.

Il faut souligner que les progrès réalisés dans l'étude de cette physiopathologie sont liés essentiellement aux progrès récents apportés dans l'exploration biologique de la cortico-surrénale.

EXPLORATION BIOCHIMIQUE DE LA CORTICO-SURRÉNALE

Nous disposons de trois procédés pour explorer biologiquement les hormones cortico-surrénales :

— l'exploration indirecte qui objective les troubles métaboliques engendrés par la lésion hormonale;

— les dosages hormonaux dans le sang et les urines qui constituent actuellement les procédés les plus sûrs;

— les épreuves dynamiques qui apprécient la réactivité des cortico-surrénales.

Signalons l'utilisation des isotropes qui reste encore du domaine de la recherche.

Nous passerons successivement en revue l'exploration des trois groupes d'hormones: minéralo-corticoïdes, glucocorticoïdes et androgènes.

A. Exploration des hormones minéralo-corticoïdes

I. *L'étude de l'équilibre électrolytique*

Occupe une place prépondérante, car l'aldostérone tient sous sa dépendance la réabsorption tubulaire du Na et du Chlore, et l'excrétion du Potassium. Mais il faut cependant avoir bien présent à l'esprit que des pertes de sel peuvent se produire par voie intestinale ou rénale

sans aucun trouble surrénal : ce sont des examens qui n'ont rien de spécifique.

— *L'ionogramme sanguin et urinaire* est le plus fréquemment utilisé : ce sont les variations de la kaliémie qui sont les plus significatives. Le taux du Potassium sanguin s'élève au-dessus de 6 meq/l dans les insuffisances sévères, contrastant avec une baisse de la Natrémie (inférieure à 135 meq par litre), de la chlorémie (au-dessous de 95 meq par litre) et des bicarbonates (inférieur à 20 meq par litre).

Par contre, le malade élimine de fortes quantités de Na et de Chlore dans ses urines. La kaliurie est élevée dans le syndrome de Debré-Fibiger, contrairement à ce qu'on observe dans la Maladie d'Addison.

Les modifications inverses se rencontrent dans les hypercorticismes.

— *L'E.C.G.* permet aussi la mise en évidence des troubles potassiques.

— Plus récemment, on s'est attaché à la *variation du rapport Na/K* urinaire et sanguin. On l'a étudiée dans la sueur (Conn) et même dans la salive (Bongiovanni. Thorn). Le taux moyen dans le sang est : Na/K = 16,5 à 17.

II. *Dosage de l'aldostéronurie*

C'est la méthode de choix; malheureusement, il s'agit de techniques longues et difficiles, réservées encore à quelques laboratoires très spécialisés.

Son dosage a d'abord été biologique : mesure, comparativement à la D.O.C.A., de l'activité d'un extrait urinaire sur le rat surrénalectomisé.

A présent, on utilise des techniques chromatographiques, les mesures finales se faisant en fluorimétrie.

L'élimination moyenne par 24 heures est assez variable selon les états d'hydratation. Normalement, chez le

nouveau-né, le taux varie de 0,3 à 1 mg pendant les premiers jours, puis il augmente ensuite et restera normalement dans des conditions physiologiques précises entre 2 et 10 mg/24 heures.

En cas d'hyperaldostéronisme, l'aldostéronurie peut dépasser 50 mg. alors qu'elle tombe pratiquement à 0 en cas d'insuffisance surrénale.

III. *Les épreuves dynamiques*

Restent encore du domaine de la recherche en ce qui concerne l'étude des variations de l'aldostérone.

Des épreuves d'hyperaldostéronurie ont pu être effectuées en recherchant *l'effet d'un régime très pauvre en sodium* ou *d'une charge en potassium* sur l'élimination urinaire de l'hormone.

Le test aux spirolactones: Ce sont des substances ayant sur le tube rénal un effet antagoniste de celui de l'aldostérone. Leur administration (à la dose d'au moins 1 mg par jour pendant cinq jours) ne provoque d'importante fuite urinaire de sodium que lorsqu'il existe une hypersécrétion d'aldostérone.

L'exploration de la fonction minéralo-corticoïde, finalement, se base encore pratiquement sur l'étude de l'ionogramme sanguin et urinaire.

B. Exploration des hormones gluco-corticoïdes

Ici, par contre, les dosages hormonaux sont arrivés à un degré de précision et de commodité suffisant pour reléguer au second plan les méthodes indirectes.

I. *Dosages hormonaux*

a) *17-OH-Corticoïdes urinaires.* Très couramment dosé, le taux urinaire des 17-OH-Corticoïdes mesure assez exactement la sécrétion hormonale.

Par la technique de Porter et Silber, la plus courante, on obtient les résultats moyens suivants : les premiers jours de la vie, le taux est de 1 mg/24 h, puis il chute rapidement durant la fin de la première semaine et reste bas jusqu'à la fin du premier mois (0,45 mg/24 h), ensuite il remonte et se maintient entre 0,50 et 2,50 mg/24 h chez les enfants au-dessous de 5 ans.

Le dosage hormonal des 17-OH-Corticoïdes reste une méthode assez précise et fidèle. Il faut cependant savoir qu'il dose, en plus du Cortisol, de la Cortisone et de leurs formes d'élimination, un de leurs précurseurs : le Composé S qui s'accumule dans le syndrome de Bongiovanni. Ceci explique les réponses normales données par la technique de Porter et Silber dans cette maladie où existe pourtant un défaut de synthèse du Cortisol.

b) *Dosage du Cortisol dans le sang et dans les urines.* Il a l'avantage de doser essentiellement le Cortisol et non pas ses produits de dégradation. Malheureusement, c'est un dosage délicat qui ne peut être effectué que par quelques laboratoires spécialisés.

Normalement les valeurs moyennes trouvées sont les suivantes :

— dans les urines par la technique de Rosse : 3 à 48 microgrammes par 24 h;

— dans le sang par la technique de Nelson et Samuel : 22 microgrammes % dans la veine ombilicale, puis effondrement à moins de 2 microgrammes % dans les trois jours qui suivent la naissance, pour revenir au taux de 4 à 10 microgrammes % vers la fin de la deuxième semaine.

c) *Le dosage du prégnanétriol urinaire* et de ses dérivés 11-Oxygénés est important dans l'hyperplasie surrénale congénitale où les valeurs trouvées sont de l'ordre de plusieurs milligrammes, alors que les résultats normaux sont toujours inférieurs au milligramme.

d) *La mesure de la demi-vie du Cortisol* est une technique récente : elle permet d'apprécier les besoins de l'organisme, qui sont variables, expliquant les discordances qu'on rencontre parfois entre les taux sanguin et urinaire des 17-OH-Corticoïdes.

Après perfusion intraveineuse de Cortisol, les 17-OH-Corticoïdes sont dosés d'heure en heure de la deuxième à la cinquième heure : la courbe de décroissance du Cortisol est une fonction exponentielle, c'est-à-dire qu'elle diminue d'un pourcentage défini et identique en fonction du temps. Le taux du *Cortisol s'abaisse de moitié* en 90 à 120 minutes.

II. *Les épreuves dynamiques*

Elles explorent l'axe hypophyso-surrénalien.

a) *Stimulation par l'A.C.T.H.* (Test de Thorn) : Elle permet de préciser si une insuffisance surrénale est d'origine hypophyso-hypothalamique ou périphérique.

Elle utilise l'A.C.T.H. administrée soit sous forme d'un produit retard en injection intramusculaire (80 unités de cortico-trophine par jour en deux injections pendant trois jours), soit une perfusion intraveineuse de 25 unités, administrée pendant huit heures chaque jour, ou 0,5 mg/kg en six heures pendant deux à cinq jours consécutifs.

Les variations de la sécrétion surrénale sont appréciées par le dosage quotidien des 17 Cétostéroïdes et des 17-OH-Corticoïdes urinaires (de préférence au test de chute des éosinophiles). Normalement, il y a une augmentation des 17-OH-Corticoïdes de deux à cinq fois la valeur du taux de base calculé sur l'élimination de 24 heures avant stimulation. Les 17 Cétostéroïdes montrent une élévation plus modeste.

Dans les syndromes d'insuffisance, si le déficit est d'origine surrénale, on n'obtient pas de réponse à l'A.C.T.H., contrairement à ce qu'on observe si l'origine du trouble est hypophysaire (dans ce dernier cas, la réponse peut n'être positive qu'au bout de deux ou trois tests).

En cas de syndrome d'hyperfonctionnement, le test à l'A.C.T.H. provoque une forte montée des 17-OH-Corticoïdes et des 17 Cétostéroïdes.

Dans les hyperplasies congénitales des surrénales, la stimulation par l'A.C.T.H. majore peu les 17-OH-Corticoïdes (il y a en effet défaut de synthèse du Cortisol), mais augmente considérablement les 17 Cétostéroïdes. Dans le syndrome de Debré-Fibiger, le syndrome de perte de sel doit faire formellement proscrire ce test.

Des variations du test de Thorn ont été décrites : Lelong, Jayle et collaborateurs ont récemment décrit une méthode simplifiée qui permet la réalisation d'un test ambulatoire ne comportant qu'une seule injection intramusculaire d'A.C.T.H.-Phosphate de Zinc à la dose de : 40 mg avant 2 ans, 80 mg après cet âge.

On recueille les urines de 24 heures précédant l'injection, et de la 8e à la 32e heure après l'injection. L'augmentation moyenne obtenue est la suivante :

	17-Céto	17-OH
2 mois à 2 ans :		
	+ 0,8	+ 6,5
	(+ 0,5 à + 1,26)	(+ 3,8 à + 10)
2 à 8 ans :		
	+ 2	+ 16,5
	(+ 1 à + 3,7)	(+ 10.7 à + 21,8)
8 ans à puberté :		
	+ 5	+ 22,1
	(+ 1.6 à + 12,2)	(+ 11,7 à + 30,6)

Une variante plus accélérée consiste à doser les 17-OH-Corticoïdes plasmatiques avant la perfusion et à la 4e heure de celle-ci.

Batchelor et Mosher proposent une variante basée sur le fait qu'une injection d'A.C.T.H. provoque une rétention de sodium dont la concentration urinaire tombe de 50 % normalement; en cas d'insuffisance surrénale, le taux urinaire reste inchangé. Cette méthode a l'avantage d'être simple, sa valeur reste à préciser.

Il convient de préciser ici que le test de Thorn peut être dangereux en cas d'insuffisance surrénale: des cas mortels, rarissimes il est vrai, ont été décrits (en particulier Gilbert-Dreyfus et coll. ont rapporté un cas de collapsus en 1955; Stone et Jewel viennent de publier deux autres cas mortels, 1961). Nous savons que ce test doit être proscrit dans le syndrome de Debré-Fibiger. C'est pourquoi, il convient de rappeler que lorsqu'une insuffisance surrénale est soupçonnée, il est prudent de pratiquer ce test sous couvert soit de D.O.C.A. (2,5 à 5 mg/j), soit de 9 α Fluoro-Hydrocortisone (1 à 2 mg le jour du test).

b) *Epreuve de freination.* C'est la contre-épreuve du test de Thorn, elle est basée sur le fait que le Cortisol, la Cortisone et certains dérivés synthétiques déprime la sécrétion anté-hypophysaire d'A.C.T.H.: leur emploi permet théoriquement de connaître, par l'élimination hormonale résiduelle, l'activité du cortex surrénal lorsque la sécrétion d'A.C.T.H. endogène est supprimée. On peut séparer ainsi les hypercorticismes tumoraux autonomes, qui ne seront pas modifiés, des hyperplasies activées par l'A.C.T.H. On utilise habituellement la déxaméthasone.

Cette épreuve peut être codifiée de la façon suivante : après avoir déterminé les chiffres de base d'excrétion stéroïdienne, on administre par voie intramusculaire 1 cc de la solution injectable d'Acétate de Déxaméthasone

tous les deux jours. On recueille les urines après la troisième injection, du 6e au 7e jour (on peut utiliser chez l'adulte la voie *per os* : six comprimés à 0,50 mg/jour pendant cinq jours).

c) Signalons l'épreuve de « *défreination anté-hypophysaire* » par le SU 4885 (ou Métopirone) : c'est une substance voisine de l'amphémone qui bloque la synthèse du Cortisol en inhibant la 11-hydroxylation. La suppression du Cortisol amène par voie de conséquence une décharge d'A.C.T.H., à condition que l'hypophyse soit normale, ce qui peut s'apprécier par le dosage des composés S précurseurs et des 17-Cétostéroïdes. Cette épreuve permet de dissocier les troubles d'origine surrénale primitive et ceux dont la cause est anté-hypophysaire.

III. *Procédés indirects*

Ils explorent le retentissement de l'atteinte cortico-surrénale sur les métabolismes glucidique et hydrique.

a) *Exploration du métabolisme glucidique :* elle reste indispensable devant une insuffisance gluco-corticoïde affirmée par les dosages hormonaux, soit pour détecter un trouble glucidique latent, soit pour éliminer les autres causes d'hypoglycémie. Il s'agit en fait d'épreuves d'exploration dynamique de la glycémie que l'ingéniosité des auteurs a multipliées. Nous ne verrons que ceux qui explorent les surrénales :

— *glycémie à jeun:* elle seule permet d'affirmer l'hypoglycémie. Si dans l'hypercorticisme il peut exister une hyperglycémie à jeun, dans l'insuffisance surrénale l'hypoglycémie n'est souvent constatée que lors des poussées aiguës ou des stress;

— *courbe glycémique des 24 heures :* beaucoup plus

que le taux glycémique lui-même, on apprécie surtout la rapidité avec laquelle il chute;

— *courbe d'hyperglycémie provoquée per os :* ne doit être pratiquée qu'après trois jours d'alimentation assez riche en glucides pour que le foie soit suffisamment chargé de glycogène, et chez un sujet à jeun depuis 12 heures au moins (9 heures pour les prématurés). On mesure la glycémie à jeun et on fait absorber 1,5 à 2 g de glucose par kg. Les glycémies successives, mesurées toutes les trente minutes, dessinent une courbe à deux branches : une branche ascendante qui traduit l'adjonction à la glycogénolyse hépatique spontanée du glucose absorbé par l'intestin et déversé dans le sang; et une branche descendante qui témoigne de l'insulino-réaction, déclenchée par l'ascension glycémique (effet de Staub Traugott). Cette sécrétion insulinique dépasse normalement son but, et l'on observe sur la courbe une petite dépression hypoglycémique secondaire que corrigera, pour finir, la glycogénolyse hépatique.

Normalement, la glycémie s'élève et, 30 à 40 minutes après le début, atteint son maximum (0,50 g/litre au-dessus de la glycémie initiale). La courbe redescend pour atteindre le niveau initial vers la 90e minute, le dépasse (hypoglycémie secondaire), et le retour définitif à la normale s'effectue entre la 160e et la 190e minute.

Ce test est surtout utile en cas d'hypersécrétion surrénalienne, la courbe étant alors du type « diabétique » de Wilkins (courbe élevée en plateau avec branche ascendante tardive et lente sans hypoglycémie secondaire).

En cas d'hyposécrétion surrénale, elle est aplatie et suivie d'une hypoglycémie réactionnelle excessive. Le test d'hyperglycémie peut se faire par voie intraveineuse (test de tolérance au glucose), en particulier dans les cas où existe un gros trouble de la perméabilité intestinale.

Test de sensibilité à l'insuline.

Ce test peut rendre de grands services par sa très grande sensibilité caractéristique en cas de léger déficit surrénalien (travaux de SENDRAIL).

Il consiste à apprécier, chez un sujet à jeun, les modifications de la glycémie par des dosages répétés de 15 mn en 15 mn après injection intraveineuse d'insuline (à la dose de 0,1 unité par kg).

On obtient une courbe dont la branche initiale descendante traduit la fuite du glucose dans les espaces lacunaires et dans le foie sous l'influence de l'insuline et dont la branche ascendante qui lui fait suite traduit la récupération du fait de la glycogénolyse adrénalique, puis la reconstitution des réserves (avec normalisation de la glycémie) sous l'influence de la cortico-surrénale.

Normalement, la glycémie atteint son taux le plus bas à la 30e minute (flèche hypoglycémique de 0,45 à 0,55 g), puis revient à son taux initial entre la 60e-90e minute.

En cas de résistance à l'insuline, l'abaissement de la glycémie est minime.

En cas de déficit surrénalien, on observe une hypersensibilité à l'insuline, se traduisant par une chute considérable de la glycémie et surtout une remontée lente pendant une période plus prolongée, et parfois même des accidents graves, la glycémie continuant à baisser. Aussi ce test ne doit être entrepris qu'à bon escient et si l'on soupçonne une insuffisance surrénale, il faut prendre de grandes précautions : injecter seulement la moitié ou le tiers de la dose usuelle d'insuline, ou même faire l'injection par voie intramusculaire (test de Sendrail), avoir sous la main du sérum glucosé.

Régie par de nombreux facteurs, l'exploration du métabolisme glucidique donne parfois des résultats malaisés à interpréter.

b) *L'exploration du métabolisme hydrique* est beaucoup plus aisée à interpréter, en sachant toutefois qu'elle est sans valeur en cas d'insuffisance rénale ou hépatique qui amène des perturbations dans le même sens que l'insuffisance surrénale.

— *Le test de Robinson-Power et Kepler* repose sur le fait qu'en cas d'insuffisance surrénale, on observe un retard d'élimination hydrique (opsiurie) dû à la diminution ou la suppression de l'antagonisme physiologique vis-à-vis de l'hormone antidiurétique.

C'est un test assez complexe qui nécessite une coopération parfaite du malade. Aussi tend-on, de plus en plus, à le remplacer, en particulier chez l'enfant, par des tests simplifiés, parmi lesquels :

— *l'épreuve de Volhard* (modifiée par De Gennes et Bricaire) convient parfaitement en pédiatrie.

Le matin, entre 7 h et 8 h, faire ingérer au malade 15 cc à 20 cc d'eau par kg de poids, après évacuation vésicale. Recueillir les urines à 9 h, 10 h, 11 h et midi.

Normalement, l'eau ingérée est éliminée presque totalement dès la deuxième heure et en totalité à midi.

Dans l'insuffisance surrénale, la charge hydrique n'est pas éliminée à la quatrième heure et la densité urinaire reste élevée.

En toute rigueur, l'origine cortico-surrénalienne d'une épreuve perturbée ne doit être acceptée que si l'on obtient une correction totale par l'administration de dose substitutive de Cortisone.

C. Exploration des androgènes

On dispose ici des épreuves dynamiques vues précédemment (on dose les 17 Cétostéroïdes) et des dosages hormonaux.

I. *Le dosage des 17 Cétostéroïdes urinaires*

Il reste le procédé le plus couramment utilisé (réaction de Zimmermann).

Chez l'enfant, l'élimination est très faible : comprise entre 1 et 2,5 mg/24 h pendant les deux ou les trois premières semaines de la vie, elle tombe ensuite à 0,5 mg vers la troisième-quatrième semaine, au-dessous de 2 mg jusqu'à 8 ans; de 8 ans à la puberté, elle augmente progressivement, pour atteindre, vers 15 ans, le taux de 7,5 mg chez la fille, et 8,5 mg chez le garçon (chez l'adulte homme : 10 mg à 20 mg/24 h; chez l'adulte femme : 6 mg à 12 mg/24 h).

En cas d'hyperplasie, il y a une élévation du taux des 17 Cétostéroïdes urinaires :

— les premiers mois : 2 à 6 mg;
— puis, jusqu'à 8 ans : 10 à 20 mg;
— après 8 ans : dépasse 20 mg.

Ce taux atteint facilement 30 à 80 mg en cas de tumeur bénigne et 100 mg en cas de cancer.

Cependant, il faut se souvenir que les 17 Cétostéroïdes n'apprécient pas uniquement la fonction androgénique, puisqu'ils représentent :

— outre les androgènes surrénaux (surtout représentés par le D.H.A. ou déhydro-épi-androstérone),
— une fraction des 17-OH-Corticoïdes métabolisés en 17 Cétostéroïdes oxygénés en 11,
— les androgènes testiculaires.

C'est pourquoi, leur dosage n'a de valeur absolue que lorsqu'on pratique soit leur fractionnement, soit le dosage de la D.H.A.

II. *Le fractionnement des 17 Cétostéroïdes urinaires*

Soit chimique (Jayle), soit chromatographique, permet de séparer les trois groupes représentés par les 17 Cétostéroïdes :

— D.H.A. : fraction B chimique ou vagues II et III chromatographiques ;
— Métabolites des 17-OH-Corticoïdes : fraction C chimique ou vagues VI et VII chromatographiques ;
— Origine testiculaire : fraction A chimique ou vagues IV et V chromatographiques.

III. *Mise en évidence de la D.H.A.*

Par la coloration au bleu d'Allen.

Conclusion

Le laboratoire est à même maintenant d'apporter des renseignements très précieux pour le diagnostic et le traitement des désordres cortico-surrénaliens ; encore faut-il insister sur la nécessité absolue d'un recueil convenable des urines (taux de la Créatinine).

Soulignons surtout le fait que les renseignements fournis par l'exploration des gluco-corticoïdes et des androgènes sont pratiquement de grande valeur et de grande précision (dosages hormonaux), alors que l'exploration des minéralo-corticoïdes repose encore essentiellement sur des procédés indirects (ionogramme), qui ne sont pas spécifiques d'une atteinte surrénale ; le dosage de l'aldostéronurie, le seul sûr, n'étant pas encore de pratique courante, et le syndrome de perte de sel lui-même n'est pas toujours synonyme d'insuffisance minéraloïde.

C'est pourquoi, si le déficit isolé des gluco-corticoïdes et des androgènes peut être mis en évidence d'une façon formelle, par contre tant que manque le dosage de l'aldostéronurie, le déficit minéraloïde doit être affirmé avec une extrême prudence.

ETUDE CLINIQUE

A la lumière des progrès récents réalisés dans la connaissance de la physiopathologie et dans l'exploration biologique des cortico-surrénales, essayons d'envisager si l'on peut, à l'heure actuelle, individualiser les différents types cliniques d'insuffisance cortico-surrénale dissociée.

Nous verrons successivement les déficits isolés en gluco-corticoïdes et en minéralo-corticoïdes, en partant, à chaque fois, des tableaux indiscutables qui en assurent l'existence, pour arriver à l'examen critique des cas où cette dissociation doit être encore discutée. Nous terminerons par les déficits en gluco-corticoïdes et androgènes associés.

A. Déficit de la fonction gluco-corticoïde

I. C'est dans les *hyperplasies congénitales des surrénales* (H.C.S.) qu'on trouve les formes les plus nettes et les plus fréquentes d'insuffisance surrénale dissociée. Nous savons qu'elles sont dues à un défaut de synthèse du Cortisol par déficit héréditaire d'enzyme, d'où le nom d'enzymopathies congénitales surrénales qu'on tend à leur donner. Ce sont des maladies héréditaires à transmission récessive, non liée au sexe. Elles ont en commun un syndrome d'hyperandrogénisme réactionnel lié à l'hypersécrétion d'A.C.T.H. consécutive à l'hypocortiso-

lémie. C'est à l'hyperandrogénie qu'est dû l'aspect anatomique des cortico-surrénales : elles sont augmentées de volume et de poids; leur surface est tourmentée, parcourue de profonds sillons qui leur donne un aspect cérébriforme presque constant; à la coupe, il existe une hyperplasie du cortex intéressant les zones réticulées et fasciculées.

1. *Le syndrome de Debré-Fibiger* (H.C.S. avec perte de sel), qui associe paradoxalement une hyperandrogénie et un syndrome de perte de sel, représente la variété la moins rare d'insuffisance cortico-surrénale dissociée : 200 cas environ en sont connus, dont cinq publiés par l'Ecole Toulousaine en 1956 et 1957. Aussi, nous ne nous étendrons pas sur ce syndrome actuellement bien individualisé et ne ferons qu'en rappeler les principaux caractères.

Cliniquement : Les premiers signes se manifestent après un intervalle libre de quelques jours à sept semaines. En pratique, il s'agit d'une maladie du nouveau-né ou du nourrisson, à diagnostiquer peu après la naissance. Les signes les plus importants sont digestifs: vomissement, perte de poids, déshydratation, athrepsie, crises de collapsus et diarrhée.

En fait, le diagnostic se pose le plus souvent devant deux tableaux assez différents :

— Le premier est un tableau de marasme et d'athrepsie avec arrêt total de la prise de poids, contrastant avec une croissance staturale normale ou même rapide. Sur ce fond se surajoutent des vomissements répétés, plus rarement de la diarrhée, une mélanodermie généralisée du type addisonnien, parfois localisée aux aréoles, aux organes génitaux, aux gencives. Pour peu que les vomissements dominent la scène, on se trouve en présence d'une fausse sténose du pylore.

— Le deuxième tableau est celui d'une crise violente survenant sans cause ou au moment d'une infection intercurrente ou d'une intoxication médicamenteuse. Brutalement se constitue une déshydratation suraiguë avec collapsus, cyanose, froideur des extrémités, dérèglement thermique, arythmie, perte de connaissance et parfois convulsions. Ce tableau suraigu est une des grandes urgences de la pédiatrie.

Ces deux tableaux peuvent se combiner.

Chez la fille, le diagnostic peut être orienté par la constatation d'une ambiguïté sexuelle; parfois, tout se borne à une hypertrophie simple du clitoris; d'autres fois, on observe un clitoris péniforme, avec soudure des grandes lèvres hypertrophiées, réalisant un aspect pseudo-masculin de garçon hypospade (pseudo-hermaphrodisme féminin).

Cependant, un examen attentif permet en général de distinguer ce clitoris péniforme d'un pénis véritable : le labo-scrotum circonscrit l'organe érectile; il existe à la face postérieure de celui-ci deux freins; le prépuce ne recouvre que la face antérieure du pseudo-gland. Mais le fait essentiel et pratiquement obligatoire reste la découverte à la génitographie (par injection lipiodolée dans les voies urinaires basses) d'un sinus uro-génital qui signe l'origine congénitale du syndrome : il traduit, en effet, une véritable embryopathie et une virilisation prénatale précoce entre le troisième et le cinquième mois de la vie fœtale (sa découverte permet donc d'écarter la tumeur surrénale). Le sexe chromatinien peut être facilement déterminé.

Chez le garçon, le syndrome clinique est beaucoup plus trompeur, car la macrogénitosomie précoce n'apparaît qu'au cours de la deuxième ou troisième année. Les seules anomalies notées à la naissance sont habituellement un

poids excessif atteignant et dépassant parfois 4 kg et une verge de taille anormale.

Le syndrome biologique permet le diagnostic de certitude dans tous les cas, en montrant :

— une élévation du taux des 17 Cétostéroïdes urinaires (dépassant 2 mg/24 h et atteignant parfois 10 mg) ;

— un taux misérable des 17-OH-Corticoïdes urinaires qui s'accompagne d'une élévation importante et caractéristique de la prégnanétriolurie ;

— un syndrome de perte de sel : dans le plasma l'abaissement de la natrémie, de la chlorémie et des bicarbonates contraste avec une élévation de la kaliémie. Dans les urines, l'élimination du sodium et du chlore continue à être importante, à des taux normaux ou même élevés, ce qui est inhabituel chez un enfant qui vomit ; mais surtout on note une élévation de la kaliurie, qui ne s'observe pas dans la Maladie d'Addison.

Le test de freination entraîne la régression nette de tous ces signes. Nous savons que le test d'activation à l'A.C.T.H. est dangereux et doit être proscrit.

Il faut souligner qu'en pratique il est impossible, voire inutile, de recourir à tous ces examens, en particulier dans les formes aiguës : dans ces cas, schématiquement, les examens nécessaires sont : l'examen des organes génitaux, l'histoire familiale parfois très évocatrice, la chlorurie forte ou normale, la natrémie et la kaliémie.

L'évolution, en l'absence de traitement, est en règle fatale. En 1955, Iversen a trouvé dans la littérature, avant la corticothérapie, 83 cas non traités qui sont tous morts, dont 73 avant l'âge de six mois. La mort est due à la déshydratation progressive, au collapsus, à la mort subite (certainement liée à l'hyperkaliémie).

Avec la corticothérapie, l'évolution est favorable. Sans doute, certains enfants traités avec quelque retard

meurent-ils encore rapidement, mais passé le cap des premiers mois et surtout de la première année, l'évolution est bien souvent excellente, et si l'enfant survit, l'importance respective des deux éléments du syndrome tend à s'inverser. Avec le temps, en effet, l'hyperandrogénisme s'affirme et prend peu à peu la première place, alors que les troubles hydro-électrolytiques perdent de leur importance, de leur gravité et disparaissent même cliniquement, permettant d'interrompre le traitement.

Cependant, la fragilité de ces enfants reste extrême : le stress le plus léger peut tout remettre en question et la mort a pu survenir tardivement à la suite d'une infection banale, d'une intervention chirurgicale, d'une modification thérapeutique.

Néanmoins, les observations favorables sont de plus en plus fréquentes, comme en témoigne *l'observation suivante :*

C'est un cas de syndrome de Debré-Fibiger diagnostiqué et traité précocement, qui, à l'âge de 11 mois, sortit sans difficulté d'une toxicose par gastro-entérite.

Il s'agit du jeune Eric L..., né le 15 octobre 1961, hospitalisé d'urgence dans le Service du P[r] A. Bardier. Il présente à l'entrée, le 24 septembre 1962, un état toxique avec des signes de déshydratation moyenne, une hypotonie et surtout un état subcomateux. Sa température est de 38,8°C. Le reste de l'examen clinique est normal. Les examens hématologiques, urinaires et du L.C.R. s'avèrent normaux.

Les examens bactériologiques (gorge et selles) sont négatifs. Mais surtout le bilan électrolytique sanguin et urinaire ne montre pas de perturbation importante, en particulier aucune reprise du syndrome de perte de sel :

— dans le sang : Na, 140 meq/l; Cl, 105 meq; K, 5,2 meq; R.A., 45 v.; E.T., 310 meq/l;

— dans les urines : Na, 50 meq; K, 30 meq.

La glycémie n'a pu être mesurée pendant la crise.

L'évolution a été rapidement favorable sous l'effet de l'antibiothérapie et de la simple réhydratation standard avec 25 mg d'Hydrocortisone I.V. Au bout du quatrième jour, on a pu reprendre le traitement hormonal substitutif antérieurement établi.

Cette observation illustre donc le bouleversement du pronostic du syndrome de Debré-Fibiger grâce au traitement qui est actuellement bien mis au point par WILKINS.

Le traitement dépend des circonstances cliniques :

C'est un traitement d'extrême urgence s'il s'agit d'une forme aiguë avec déshydratation et collapsus. Il comprend :

— d'une part, une perfusion intraveineuse de la solution suivante :

soluté glucosé à 5 % : 2 litres,
soluté de ClNa à 10 % : 160 cc,
hémisuccinate d'hydrocortisone : 25 mg;
on passe par kg de poids : 50 cc de cette solution en 1/2 heure, puis 50 cc en 1 h 30 et 150 cc dans le reste des 24 heures;

— d'autre part, une injection intramusculaire de D.O.C.A., à raison de 0,5 à 1 mg par kg de poids.

Une fois passé le cap des premiers jours et dans les formes à début plus progressif, on dispose de plus de temps pour grouper les trois traitements : sel, D.O.C.A. et Hydrocortisone (ou Cortisone). Voici le schéma donné par ROYER :

— Dans un premier temps, on donne, en injection ou *per os*, 5 mg par kg de poids et par jour de Cortisone (ou 3 mg par kg d'Hydrocortisone) ; et l'on ajoute, suivant le taux d'élimination urinaire de ClNa, 2 à 5 g de sel *per os*. On adapte ultérieurement la dose de Cortisone ou d'Hydrocortisone en se basant sur l'élimination uri-

naire des 17 Cétostéroïdes. En plus, on injecte 1 mg de D.O.C.A. par voie intramusculaire, en augmentant de 1 mg par jour jusqu'à disparition du syndrome clinique et réduction de la kaliémie à moins de 6 meq/litre.

— Après quelques semaines de ce traitement, et en maintenant des doses assez fortes de Cortisone, il est assez souvent possible d'abandonner la D.O.C.A. Il faut alors varier la quantité de sel pour maintenir l'équilibre.

— Après l'âge d'un an environ, la D.O.C.A. devient inutile; Cortisone et sel suffisent.

— Ultérieurement, de préférence avant l'âge de 4 ans, pour des raisons psychologiques, il faut traiter, chez la fille, les anomalies génitales externes (intervention plastique). Il ne faut pas oublier alors que le stress opératoire peut déclencher une crise de perte de sel si l'on n'a pas pris soin d'augmenter l'apport salin et de prescrire Cortisone et D.O.C.A.

Il faut souligner que la Delta-Cortisone (Cortancyl) est insuffisante et doit être évitée, car son pouvoir minéralotrope est trop faible (il en est de même de la Dexaméthasone ou leurs dérivés).

Tel est le syndrome de Debré-Fibiger, qui représente une forme indiscutable d'insuffisance cortico-surrénale dissociée.

2. Tout aussi indiscutables, à notre avis, sont les *hyperplasies congénitales des surrénales avec hypoglycémie.*

— Il peut s'agir d'un syndrome de Debré-Fibiger avec hypoglycémie, dont on connaît actuellement deux cas (N. Humblet en 1954, Ghins en 1957).

— Plus souvent, il s'agit d'une hyperplasie virilisante pure associée à une hypoglycémie. Cinq cas sûrs en sont publiés (Alliboye, 1949; White, 1951; Kelly, 1952; Wilkins, 1952, et Zuelzer, 1956), dans lesquels l'hypo-

glycémie est cliniquement manifeste et a même abouti, dans deux cas, à un coma.

Encore plus nombreux sont les cas où le trouble du métabolisme glucidique est plus discret et reste compatible avec une glycémie à jeun normale; il n'est alors révélé que par les épreuves de glyco-régulation (WILKINS).

Bien que dans la plupart des cas l'hypothèse de l'insuffisance surrénale dans la genèse de l'hypoglycémie n'ait été appuyée ni par la vérification histologique de l'intégrité du pancréas, ni par l'étude des autres causes possibles d'hypoglycémie spontanée, la constance des épreuves biologiques permet de penser qu'il s'agit bien là d'un trouble cortico-surrénal : la correction habituelle par la Cortisone, l'abaissement constant des 17-OH-Corticoïdes sanguins qui ne remontent pas après stimulation par l'A.C.T.H. (WILKINS) et le fait que les 11 Oxystéroïdes se sont montrés moins augmentés qu'ils ne le sont habituellement au cours des H.C.S., ou même inférieurs aux chiffres normaux, semblent prouver qu'il s'agit bien d'un déficit électif en gluco-corticoïde avec hyperandrogénisme réactionnel, c'est-à-dire d'une forme indiscutable d'insuffisance cortico-surrénale dissociée.

3. Les autres formes d'H.C.S. prêtent beaucoup plus à discussion :

a) *Le syndrome de Bongiovanni-Eberlein* (ou H.C.S. avec hypertension) ne présente cliniquement que des signes en plus, puisqu'il associe un hyperandrogénisme et une hypertension artérielle, bien tolérée, ne s'accompagnant ni de signes vasculaires (F.O. normal), ni de signes cardiaques, ni de stigmates d'atteinte rénale.

Biologiquement, il n'y a jamais de syndrome de perte de sel, ni d'hyperprégnanétriolurie; l'aldostéronurie est normale et les 17 Cétostéroïdes urinaires peu élevés. Par contre, existent dans les urines des quantités impor-

tantes de Tétrahydro S (métabolites de la 11 Desoxy-17-Hydroxycorticoïde), que dose aussi la méthode de Porter et Silber, ce qui explique l'élévation des 17-OH-Corticoïdes urinaires.

Signalons qu'un syndrome biologique identique, mais sans hypertension artérielle, a été signalé (Chaptal, 1959; Gandy, 1960).

Si bien que, cliniquement et biologiquement, le syndrome de Bongiovanni-Eberlein ne présente aucun signe d'insuffisance surrénale. Aussi, contrairement à beaucoup d'auteurs Anglo-Saxons, certains auteurs (De Gennes) le rejettent-ils du cadre des insuffisances dissociées.

En fait, sur le plan pathogénique, nous avons vu que c'est un déficit électif du Cortisol par trouble de la 11-Hydroxylation qui est à l'origine de ce syndrome. Mais le fait essentiel reste le résultat du traitement par le Cortisol qui amène une régression parfaite de l'hypertension artérielle et des signes biologiques.

Soulignons pour terminer la rareté de ce syndrome : actuellement, une dizaine de cas seulement sont connus. Dans sa série, Wilkins ne l'a rencontré que six fois sur 92 cas d'H.C.S. en 1962.

b) *Le syndrome de Prader-Gurtner* (ou hyperplasie lipoïde des surrénales) pose le problème inverse: en effet, ce syndrome rare (8 cas connus actuellement) se présente bien cliniquement comme une insuffisance partielle puisqu'il comporte un syndrome de perte de sel dominant le pronostic et des organes génitaux externes toujours féminins quel que soit le sexe gonadique et chromatinien.

Mais nous avons vu que sur le plan pathogénique, ce syndrome se rangerait plutôt dans le cadre des insuffisances totales, puisqu'il serait dû à un bloc enzymatique empêchant le passage des Stéroïdes Delta 5 en Stéroïdes Delta 4, d'où trouble de la biosynthèse des trois groupes d'hormones cortico-surrénales.

L'étude biologique n'a pu être effectuée jusqu'ici que sur un cas par PRADER. Elle a montré des taux normaux des 17 Cétostéroïdes et des 17-OH-Corticoïdes urinaires (l'aldostéronurie n'a pas été dosée). De sorte que biologiquement, dans ce cas particulier, il y a apparemment un déficit isolé minéraloïde (perte de sel).

c) Reste le problème de l'*hyperplasie virilisante pure*; c'est la forme la plus fréquente d'H.C.S.

Cliniquement, il est à rejeter du cadre des insuffisances dissociées, puisqu'il ne comporte qu'un hyperandrogénisme isolé.

Mais, sur le plan biologique, on retrouve la dissociation : 17 Cétostéroïdes urinaires élevés. aldostéronurie normale, taux urinaire des 17-OH-Corticoïdes toujours légèrement abaissé avec hyperprégnanétriolurie.

Nous savons que ce syndrome est lié à un défaut électif de la synthèse du Cortisol par trouble de la 21 Hydroxylation.

D'ailleurs, WILKINS a trouvé dans de nombreux cas un trouble latent du métabolisme glucidique. Il a montré aussi que l'injection d'A.C.T.H. provoque en règle une fuite sodique. BONGIOVANNI et EBERLEIN ont récemment rapporté des formes d'hyperplasie virilisante cliniquement pure qui, lors d'un test à l'A.C.T.H. ou d'une agression, présente un syndrome de perte de sel (forme latente du syndrome de Debré-Fibiger).

Mais, ce qu'il faut surtout souligner, c'est que l'hyperplasie virilisante pure se traite comme une insuffisance dissociée : elle relève, en effet, d'une hormonothérapie substitutive partielle par la seule Cortisone (ou ses dérivés) alors que l'hyperandrogénisme tumoral ne réagit pas du tout au test de freination. La dose est à adopter dans chaque cas de façon à réduire le taux des 17 Cétostéroïdes urinaires à moins de 1 mg/24 h chez le nourris-

son et moins de 2 mg/24 h chez le jeune enfant, à ramener le rapport âge osseux/âge statural le plus près possible de l'unité, à réduire ou supprimer la virilisation.

Les résultats de ce traitement (qui doit être probablement continué indéfiniment) est remarquable au point de vue somatique, sexuel et psychique, du moins s'il est appliqué assez précocément : normalisation de la croissance, éclosion pubertaire normale. Institué seulement après l'âge de 3 ans, alors que l'organisme a déjà mûri au feu de l'hyperandrogénisme, il risquerait, d'après certains auteurs (Gilbert-Dreyfus), de libérer avant terme la fonction gonadotrophinique, d'où puberté précoce et croissance bloquée.

Quant aux anomalies génitales externes chez la fille, elles ne régressent pas et nécessitent une intervention plastique, si possible avant l'âge de 4 ans.

Nous venons ainsi d'envisager les hyperplasies congénitales des surrénales qui, à part le syndrome de Prader-Gurtner, peuvent être rangées sur le plan physio-pathologique et thérapeutique dans le cadre des insuffisances cortico-surrénales dissociées : relevant d'une enzymopathie congénitale qui trouble la synthèse du Cortisol, elles présentent en commun une hyperandrogénie réactionnelle et se traitent par la corticothérapie substitutive. Pour certains auteurs (Gilbert-Dreyfus), elles offrent même les seules formes d'insuffisance surrénale à expression clinique dissociée sûres.

II. *En dehors des hyperplasies congénitales des surrénales*, le déficit isolé de la fonction gluco-corticoïde demeure effectivement rare. Sauf en cas d'insuffisance fonctionnelle l'absence d'hyperandrogénisme réactionnel ne s'explique en effet que par une atteinte associée de la fonction androgénique (déficit initial en A.C.T.H. ou lésion de la zone réticulée).

a) Sheppard en a rapport deux cas par *hypoplasie cortico-surrénale « dissociée »*; son observation reste à l'heure actuelle unique.

Il s'agit de deux sœurs atteintes d'un déficit gluco-corticoïdique isolé.

— *L'étude anatomo-pathologique* a pu être effectuée chez l'une, qui mourut à l'âge de 30 mois. Elle montre une atrophie des cortex surrénaux avec absence totale des zones réticulées et fasciculées, mais persistance de la glomérulée.

— *Cliniquement*, l'affection a débuté après un intervalle libre de dix mois chez l'une et douze mois chez l'autre, par de l'asthénie et de la pigmentation.

Rapidement sont apparu des crises hypoglycémiques à répétition (avec convulsions et comas), survenant au moindre stress (jeûne, infection intercurrente).

L'examen ne découvre aucune anomalie des organes sexuels externes, ni de syndrome de perte de sel. La croissance est normale, sans aucun retard staturo-pondéral, ni osseux.

— *Biologiquement*, la dissociation est confirmée :

La fonction minéraloïde est intacte :

aldostéronurie normale,

bilan électrolytique sanguin et urinaire normal.

Il y a déficit des gluco-corticoïdes :

glycémie très basse (atteignant 0,10 g ‰ une fois).

taux urinaire des 17-OH-Corticoïdes pratiquement nul,

test de Thorn négatif,

test de Robinson-Power-Kepler est positif et témoigne donc d'une insuffisance cortico-surrénale,

test de tolérance au glucose et à l'insuline normal.

— *Le traitement* à base de Cortisone intramusculaire (50 mg tous les trois jours) amène la régression complète des signes cliniques et biologiques. L'une des sœurs mourut à 30 mois d'une affection intercurrente. L'autre a maintenant une activité et une croissance normales.

b) *Les hypoglycémies fonctionnelles d'origine cortico-surrénale* sont des faits indéniables bien que très rares.

La persistance anormale de l'insuffisance physiologique du nouveau-né ou une rigidité dans le fonctionnement hypophyso-cortico-surrénalien les expliquent très bien.

La notion d'hypoglycémie cortico-sensible est récente puisqu'elle remonte pratiquement aux travaux de Mac Quarrie (1949) sur l'heureux effet de l'A.C.T.H. dans ce qu'il appelait « les hypoglycémoses idiopathiques familiales de l'enfant ». Et pourtant les hypoglycémies spontanées (ou primitives) sont connues depuis longtemps sur le plan clinique : dès 1928, Guy Laroche et coll. en ont donné une description complète. En 1935, G. Bickel rapporta un cas d'hypoglycémie convulsive. En 1943, G. Heuyer souligna l'importance de l'hypoglycémie dans les crises comitiales en pathologie infantile. Sur le plan étiopathogénique, il faut attendre 1949 pour voir démembrer les hypoglycémies spontanées, mais, à l'heure actuelle, des inconnues persistent encore : c'est ainsi que furent individualisées les hypoglycémies cortico-sensibles (Mac Quarrie; en France. De Gennes), puis successivement les hypoglycémies « post-stimulatives » de Conn (1955), dues à l'ingestion de glucide; les hypoglycémies de Cochrane (1956), provoquées par l'ingestion de protéine, en particulier la leucine; celles de l'intolérance héréditaire au fructose (Froesch et Prader, 1957).

Sur les hypoglycémies fonctionnelles cortico-sensibles, qui sont de loin les plus fréquentes, citons, simplement,

en France, outre les travaux de De Gennes et coll., ceux de Langeron et Michaux qui établirent le rapport entre l'insuffisance cortico-surrénale et l'hypoglycémie à propos de six cas chez l'adulte (1951), François et Berthenod qui étudièrent les corticoïdes urinaires et sanguins au cours de l'évolution de l'hypoglycémie idiopathique (1958), et surtout Royer et coll. qui publièrent, en 1958 et 1959, 15 cas chez l'enfant.

La tendance familiale de cette affection a été bien soulignée par Mac Quarrie et confirmée par les observations de Royer (5 fois sur 15). De même sa date d'apparition dans le jeune âge, entre 1 à 5 ans.

Cliniquement, nous n'insisterons pas sur les nombreuses manifestations de l'hypoglycémie. Soulignons chez l'enfant la fréquence des troubles du caractère et du comportement (irritabilité, pleurs, ...), des douleurs abdominales vagues et surtout des débuts brutaux par des accidents neurologiques d'emblée (convulsion, coma) : il faut savoir rechercher systématiquement l'hypoglycémie en cours de crise par le dosage chimique qui seul peut l'affirmer.

Les crises hypoglycémiques apparaissent à n'importe quelle heure de la journée, mais volontiers en fin de nuit (Royer), favorisées par l'émotion, la fièvre, le jeûne prolongé ou le moindre stress (circonstances qui mettent en jeu la néo-glucogénèse). Elles surviennent par périodes de durée variable, séparées par des intervalles de plusieurs mois.

L'examen clinique est entièrement négatif (en particulier pas de signe neurologique en foyer).

La glycémie à jeun est toujours normale ou à peine diminuée entre les crises.

La courbe d'hyperglycémie provoquée peut être normale. Parfois, elle est plate, suivie d'une réaction hypoglycémique secondaire beaucoup plus rapide et plus accusée, ne revenant à la normale que très lentement.

C'est la courbe d'hypoglycémie à l'insuline qui est la plus démonstrative, montrant dans tous les cas une grande sensibilité à l'insuline : on assiste à une hypoglycémie précoce, massive et durable, suivie d'une réascension très lente, ne revenant à la normale qu'après la 2e ou 3e heure (et parfois même continuant à descendre, d'où accident parfois grave). Cette sensibilité à l'insuline se corrige très bien par les corticoïdes, si bien que ce test permet d'adapter la posologie du traitement dans chaque cas, de suivre l'évolution et d'affirmer la guérison (Royer).

Le diagnostic d'une hypoglycémie fonctionnelle corticosensible pose essentiellement trois ordres de problèmes : D'abord, il convient d'affirmer le rôle de l'hypoglycémie lors des accidents révélateurs. En particulier devant des crises convulsives, il peut s'agir d'une hypoglycémie post-crise épileptique, de séquelles neurologiques post-hypoglycémiques. De même, un coma hypoglycémique vu après la 3e ou 4e heure peut s'accompagner d'acétonurie et de glucosurie qui peuvent simuler un coma diabétique.

Ensuite, il s'agit d'éliminer devant une hypoglycémie les causes organiques, qui peuvent être des anomalies anatomiques précises (tumeur pancréatique, crânio-pharyngiome, Maladie d'Addison, insuffisances hépatiques...) ou des enzymopathies (galactosémie, glycogénose, H.C.S., diabète rénal au glucose, intolérance héréditaire au fructose...).

Enfin, il faut éliminer les autres causes d'hypoglycémie fonctionnelle :

— hyperinsulinisme pancréatique fonctionnel;
— causes hépatiques : pour Wilkins, il est incontestable que bon nombre d'hypoglycémies spontanées sont dues à un trouble de l'activité régulatrice hépatique sans que l'on puisse mettre en évidence une lésion de cet organe;
— dysrégulation nerveuse centrale;

— hypoglycémie de Cochrane (test à la leucine ou après ingestion d'hydrolysat de protéine) ;
— hypoglycémie « post-stimulative » de Conn (test de tolérance au glucose) ;
— trouble de la glycogénolyse hépatique par absence de glucagon ou d'adrénaline (test au glucagon et à l'adrénaline).

En définitive, soulignons l'importance du test à l'insuline et surtout de l'épreuve thérapeutique : disparition des crises hypoglycémiques et de la sensibilité à l'insuline par la seule corticothérapie à faible dose physiologique ; cette dernière condition est capitale, car nous savons qu'à forte dose, la Cortisone peut agir même dans l'hyperinsulinisme pancréatique.

En réalité, au sein des hypoglycémies fonctionnelles cortico-sensibles, il faut distinguer trois catégories :
— les hypoglycémies dues réellement à un déficit glucocorticoïde ;
— celles liées à un déficit en A.C.T.H. (mais celui-ci n'agit que par l'intermédiaire du Cortisol) ;
— enfin, un certain nombre dont la pathogénie est encore discutée (défaut de glucagon, ou excès d'insuline ?), mais qui réagissent très bien à l'A.C.T.H.

Ce sont seulement les deux premières catégories qui relèvent réellement d'une insuffisance fonctionnelle cortico-surrénale.

Le traitement de ces hypoglycémies repose sur l'hormonothérapie substitutive continue au début : soit Hydrocortisone, ou Prednisone (1 mg/kg/24 h), soit A.C.T.H. à la dose de 25 unités par voie intramusculaire, trois fois par semaine. Au bout de quelques semaines, on diminue la dose et on espace les prises. Enfin, au bout de trois à quatre mois en général, on peut arrêter le traitement.

L'évolution spontanée se fait vers la disparition définitive des crises après quelques mois d'évolution. Des lésions cérébrales permanentes peuvent se constituer à la suite de crises trop prolongées ou trop répétées. Mais c'est une éventualité rare et en règle, surtout si le traitement est institué assez tôt, l'évolution est bonne, sans aucune séquelle neurologique, clinique ou électrique (cas des quinze observations de Royer).

c) C'est ici qu'il faut placer les *insuffisances surrénales post-thérapeutiques.*

Elles s'observent à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée, surtout avec les corticoïdes de synthèse, doués d'une action suppressive importante.

On assiste à des insuffisances dissociées presque expérimentales, car la corticothérapie, si elle exerce un pouvoir freinateur certain sur l'anté-hypophyse, n'affecte pas avec la même intensité l'ensemble de la fonction cortico-surrénale. C'est le groupe des gluco-corticoïdes qui est nettement le plus atteint, alors que la sécrétion des minéralo-corticoïdes est relativement peu influencée.

Chez l'enfant, soulignons la fréquence des accidents d'hypertension intracrânienne (Royer).

Pour y remédier, les injections d'A.C.T.H. peuvent être associées à l'augmentation momentanée des doses de corticoïdes.

Mais nous savons que le traitement est surtout préventif et consiste à éviter l'arrêt brutal de la corticothérapie, à en diminuer progressivement la dose, à relancer régulièrement la cortico-surrénale par des injections d'A.C.T.H.

Nous venons ainsi d'envisager les insuffisances électives des gluco-corticoïdes, qu'elles relèvent de lésions organiques ou de troubles fonctionnels.

Dans les premiers cas, les dosages hormonaux et les

épreuves dynamiques permettent facilement de faire en général le diagnostic.

Dans les seconds cas, les circonstances d'apparition des crises hypoglycémiques, le test à l'insuline et surtout l'épreuve thérapeutique prennent toute leur importance.

Dans tous les cas, le traitement est basé sur la corticothérapie substitutive, qui a profondément modifié le pronostic.

B. Déficit de la fonction minérale

Il se manifeste par un syndrome de perte de sel qui apparaît dès la naissance ou dans les semaines suivantes.

Cliniquement, les signes digestifs dominent. Il s'agit d'un enfant qui présente une anorexie constante importante; des vomissements qui peuvent apparaître dès les premiers jours, d'abord sous forme de régurgitations postprandiales, puis à distance des repas; des troubles du transit ont été signalés : constipation, que la diarrhée peut remplacer plus tardivement.

L'état général est caractérisé par une hypotrophie pondérale importante, marquée par une courbe de poids désespérément plate ou franchement décroissante, et qui peut évoluer vers un tableau de marasme sévère.

Sur le fond d'hypotrophie et de troubles digestifs surviennent des crises aiguës toujours dramatiques, faites de collapsus (« état de choc ») beaucoup plus que de déshydratation : tension artérielle imprenable, pouls très rapide, parfois irrégulier, température variable, extrémités froides, sueurs, perte de connaissance parfois. Ces crises peuvent à tout moment se terminer par la mort. Elles vont toujours se répéter, sans cause apparente souvent, parfois lors d'une surinfection, d'une restriction sodique malencontreuse.

Les signes biologiques permettent de confirmer l'existence du syndrome de perte de sel : hyponatrémie (au-dessous de 135 meq) ; hypochlorémie (inférieure à 95 meq) ; taux des bicarbonates abaissés à moins de 18 meq ; et surtout hyperkaliémie au delà de 6 meq, avec ses signes électrocardiographiques si particuliers : T ample et pointu, avec accentuation de sa négativité en D3 et V1, élargissement progressif de Q.R.S. avec surdénivellation de S.T., allongement de P.R. Dans les urines, la persistance d'une fuite chlorurée sodique, malgré une natrémie abaissée et les vomissements, est très suggestive d'une insuffisance surrénale.

Les dosages hormonaux tranchent le diagnostic en montrant des taux normaux des 17 Céto, des 17-OH et de la prégnanétriolurie. Le test de Thorn est positif. Et surtout le taux de l'aldostéronurie tombe pratiquement à zéro (indosable).

Le test thérapeutique, enfin, est essentiel, puisque, à faible dose, le D.O.C.A. associé au sel provoque la disparition rapide des signes cliniques et biologiques.

Le diagnostic avant l'ionogramme pose le problème d'un vomissement (en particulier par sténose du pylore), d'une hypotrophie pondérale, d'un état de choc à répétition. En fait ce problème est théorique, car en pareil cas il est de bonne clinique de pratiquer un ionogramme systématique.

Après l'ionogramme, c'est le problème d'un syndrome de perte de sel qui, en dehors de l'hypoaldostéronisme isolé, peut reconnaître plusieurs causes qu'il convient d'éliminer :

— Tout d'abord les causes extra-surrénales (cependant l'hyperkaliémie oriente d'emblée vers la surrénale) : non pas tellement les causes digestives que les causes rénales : mais, en général, il s'agit de néphropathies facilement

mises en évidence par les épreuves d'exploration rénale. Soulignons surtout les syndromes d'insensibilité tubulaire à l'aldostérone. Cette insensibilité peut être acquise et durable : diabète chloruré sodique d'origine rénale, dont trois observations seulement sont connues chez l'enfant. Il s'agit en fait de l'exagération de la perte de sel commune au cours des tubulopathies aiguës et des néphrites chroniques, et dont le diagnostic est facile d'autant plus qu'il s'agit de grand enfant.

Cette insensibilité peut être congénitale : c'est le syndrome de pseudo-hypoaldostéronisme familial de diagnostic plus ardu et dont on connaît trois cas. Seuls les dosages hormonaux et le test thérapeutique permettent de trancher : ici, en effet, il y a une augmentation considérable du taux de l'aldostéronurie (300 γ) ; le D.O.C.A. n'a aucune action sur la perte chlorurée sodique urinaire. Ajoutons que dans ces cas les 17 Céto et les 17-OH sont normaux.

— En second lieu, il convient d'éliminer les causes d'origine surrénale.

1. Les hyperplasies congénitales des surrénales ne posent pas de problème quand existe un pseudo-hermaphrodisme patent.

Lorsque l'intersexualité manque :

a) chez un garçon, il convient d'éliminer le syndrome de Debré-Fibiger, car la macrogénitosomie est souvent tardive. Le diagnostic est assuré par les dosages hormonaux, chute du taux des 17-OH, taux très élevé des 17 Céto, aldostéronurie normale souvent, enfin surtout hyperprégnanétriolurie. Dans les trois cas récemment rapportés par Bongiovanni (1961), qu'il attribue à un déficit de la 3 α OH-Déshydrogénase, il n'y avait pas d'hyperprégnanétriolurie ;

b) chez une fille, il convient d'éliminer l'hyperplasie

lipoïdique surrénale de Prader-Gurtner. Les organes génitaux externes sont féminins, mais le sexe gonadique et chromatinien est masculin dans les cas avec testicule. Les 17 Céto et les 17-OH sont abaissés, ou subnormaux. mais le test de Thorn est négatif.

2. Les insuffisances surrénales globales aiguës ou chroniques. Les stéroïdes sont abaissés et le test de Thorn montre l'absence de réactivité des surrénales.

L'évolution sous traitement des hypoaldostéronismes purs permet de distinguer plusieurs groupes que nous allons envisager en détail maintenant :

— dans certains cas, l'évolution se fait sur le mode chronique;

— ailleurs, on assiste à une régression définitive au bout de quelques mois de traitement;

— dans d'autres cas, l'évolution est mortelle malgré le traitement: à l'autopsie, on découvre une hypoplasie des surrénales;

— enfin, l'évolution peut se faire vers l'insuffisance globale : ce sont les Maladies d'Addison avec atteinte minérale prédominante ou isolée au début.

I. *Hypoaldostéronisme isolé chronique*

C'est un syndrome de connaissance toute récente puisque les premiers cas publiés chez l'adulte remontent en 1957 (Hudson J.B. et coll.). Et pourtant, Conn lui-même, en décrivant l'hyperaldostéronisme, avait attiré l'attention des cliniciens sur sa possibilité théorique.

1. Chez l'enfant, les premières et seules observations d'hypoaldostéronisme isolé chronique sont encore plus récentes : elles ne datent que de 1961, rapportées par Royer et coll. Il s'agit d'un garçon et de sa petite sœur.

Dans leurs antécédents, il n'y avait rien de particulier

à signaler; leurs parents étaient en bonne santé, sans lien de consanguinité. Un frère était mort à l'âge de 7 jours d'une malformation cardiaque, mais il n'y avait pas de lésions surrénales à l'autopsie. Grossesses normales (la maman n'avait reçu aucun traitement particulier). Accouchements normaux avant terme; dans les deux cas, le poids à la naissance était de 2,700 kg; il s'agissait de deux prématurés.

L'affection a débuté dans les deux cas dans la période néonatale :

— L'aîné présentait à sa naissance un œdème induré de la paroi abdominale et des membres inférieurs, traité par la Cortisone en injection intramusculaire à la dose de 15 mg par jour pendant cinq jours. A l'arrêt du traitement, l'enfant a présenté une déshydratation aiguë avec vomissement, perte de poids et altération importante de l'état général en deux jours. L'ionogramme sanguin pratiqué permet de faire le diagnostic en montrant une natrémie très abaissée à 87 meq/l et une kaliémie très élevée à 8,7 meq/l.

— Chez la sœur, née un an plus tard, en raison de l'histoire du frère, bien que l'examen clinique fût strictement normal, un ionogramme fut pratiqué systématiquement et révélait là aussi une perturbation caractéristique : natrémie à 138 meq/l et surtout kaliémie à 7,4 meq/l. Dans les urines, on notait une hypernatriurie (40 meq/l), alors que le taux du K était normal à deux reprises (10 et 15 meq/l).

Dans les deux cas, il n'y avait pas de mélanodermie, ni d'anomalies des organes sexuels secondaires.

L'ionogramme sanguin et urinaire orientait d'emblée vers une insuffisance cortico-surrénale. L'hyperkaliémie, l'hypernatriurie, éliminaient les pertes sodiques d'origine rénale (bilan rénal normal), ou gastro-intestinale.

L'exploration biologique cortico-surrénale donna les résultats suivants :

— les taux urinaires des 17 Cétostéroïdes, des 17-OH-Corticoïdes et du prégnanétriol étaient normaux, ce qui permet d'éliminer les H.C.S.;

— l'aldostéronurie, en phase d'hyponatrémie, était à un taux indosable, inférieur à 2 γ. L'hypothèse d'un pseudo-hypoaldostéronisme familial put ainsi être écartée (nous savons que dans ce dernier syndrome, on observe un syndrome de perte de sel analogue à celui d'une insuffisance minéralo-corticoïde, mais il en diffère par le taux très élevé de l'aldostéronurie) ;

— enfin, le test de Thorn montrait une réponse normale de la surrénale;

— l'exploration du métabolisme glucidique chez le garçon révélait une hypersensibilité à l'insuline, qui semblait être liée à un défaut de réponse de la médullo-surrénale (taux des catécholamines urinaires identiques le jour précédant l'épreuve et le jour même de l'épreuve).

Il s'agit donc biologiquement d'un syndrome de perte de sel lié à un déficit isolé de la fonction cortico-minéraloïde. Les résultats thérapeutiques vont le confirmer : plusieurs essais thérapeutiques ont été pratiqués, ce qui a permis aux auteurs de faire les remarques suivantes :

— le déséquilibre électrolytique était majeur dans les périodes où les enfants ne recevaient aucun traitement;

— l'association de ClNa et de Cortisone ou d'Hydrocortisone corrigeait bien la natrémie, mais l'hyperkaliémie persistait (supérieure à 7 meq par litre) ;

— l'association D.O.C.A.-Hydrocortisone et sel a provoqué une forte poussée d'hypertension artérielle;

— l'association D.O.C.A.-Hydrocortisone a donné d'assez fortes fluctuations sur l'ionogramme;

— finalement, les meilleurs résultats ont été obtenus

avec l'association ClNa-D.O.C.A., ou avec la D.O.C.A. seule en fin de traitement.

Ces résultats laissent penser aux auteurs que l'utilité de la Cortisone ou Hydrocortisone pendant le traitement a été très contestable, ce qui confirme bien l'absence de déficit en gluco-corticoïdes.

Ce qui est remarquable, c'est que pour ces deux enfants la dose d'équilibre a été de 12 à 25 mg de D.O.C.A. par mois, avec un supplément de ClNa de 3 mg au maximum par jour.

L'évolution se fait sur un mode chronique: le développement est normal tant sur le plan staturo-pondéral que sur le plan psychomoteur. Le recul en 1961 est de un et deux ans.

Il s'agit donc de deux observations d'hypoaldostéronisme pur qui s'est manifesté par un syndrome d'insuffisance minéralo-corticoïde. Le début néo-natal, le caractère familial et l'évolution chronique en sont les caractères principaux.

2. Chez l'adulte, les formes décrites sont différentes. Il nous faut les résumer succinctement, car, théoriquement, elles devraient se voir chez l'enfant :

a) il peut s'agir d'une forme cardiaque avec prédominance des signes d'hyperkaliémie, bloc cardiaque, bradycardie, syndrome de Stocks-Adams (cas de Hudson, 1957: de Lambrew, 1961);

b) on peut rencontrer une forme clinique dominée par l'asthénie, faiblesse générale, anorexie, hypotension artérielle. Tel était le cas du malade de Skanse et Hökfelt (1958); celui de Jacobs présente des crises de faiblesse musculaire intense allant jusqu'à la paralysie (1962);

c) c'est cette forme qu'on voit aussi d'habitude chez les addisoniens et les malades ayant subi une surrénalec-

tomie bilatérale, quand ils sont traités seulement par la Cortisone et le sel.

Cependant, Hills a signalé une forme où prédominent hyperazotémie et hyperkaliémie. Il a démontré le lien entre l'azotémie et l'insuffisance surrénale : il y a une élévation de la réabsorption tubulaire de l'urée qui disparaît par le traitement hormonal.

II. *Hypoaldostéronisme d'évolution régressive* (ou insuffisance minérale transitoire du nourrisson, ou syndrome de Jaudon)

Les premiers signes apparaissent toujours dans les jours qui suivent la naissance. Huit cas sont actuellement connus :

— Les premiers cas sont décrits par Jaudon (1946), d'où le nom de syndrome de Jaudon attribué à cette affection, chez cinq garçons :

Dans la première observation (G.T.), le début s'est fait à l'âge de 2 jours par anorexie, collapsus et perte de poids. L'ionogramme montrait dans le sang un taux de Cl et Na à 86,7 mM et surtout une hyperkaliémie à 10,2 meq, et dans les urines une fuite importante de chlorure et de sodium. La glycémie était sensiblement normale (0,77 g par litre). Il n'y avait pas d'élévation des 17 Cétostéroïdes (taux inférieur à 1 mg). Le traitement par ClNa (3 g) et D.O.C.A. (2 mg/jour) amena la guérison complète au bout de 29 mois.

Dans la seconde observation (D.U.), c'est le cinquième jour qu'apparaissent brutalement vomissement et collapsus. L'hyponatrémie (127 meq) ne s'accompagnait pas d'hyperkaliémie (5,3 meq) ; par contre, la chlorurie était importante. Glycémie normale (0,70 g/l). Pas d'élévation du taux des stéroïdes urinaires. 2 mg de D.O.C.A. et 2 g

de sel par jour assurent la guérison totale et tout traitement fut arrêté à l'âge de 13 mois.

Dans la troisième observation (R.R.), c'est dès le premier jour de la vie que les vomissements attiraient l'attention, associés à une polyurie. L'hyponatrémie et l'hypochlorémie (86 mM) étaient associées à une importante chlorurie. Glycémie normale (0,81 g). Stéroïdes urinaires pratiquement nuls. La guérison définitive survint au bout de 16 mois de traitement par le sel (3 g) et le D.O.C.A. (3 mg).

Par contre, dans le quatrième cas (J.B.), ce n'est que vers le 14e jour qu'apparurent brutalement vomissement et collapsus. L'ionogramme était typique, puisque la kaliémie était à 6,5 meq. la natrémie à 124 meq, la chlorurie à 5 g/l. Traitement: sel, 2 g; D.O.C.A., 1 mg. Arrêt du traitement après sept mois.

Dans la cinquième observation, enfin, le début se fit brutalement dès le premier jour de la naissance, par des vomissements et collapsus. Dans le sang, l'hypochlorémie et l'hyponatrémie (92 mM) ne s'accompagnaient pas d'hyperkaliémie (5,6 meq). Par contre, dans les urines le taux du chlore était à 5 g/l. Glycémie et stéroïdes urinaires normaux.

Le traitement, qui associait 2 g de sel et 1 mg de D.O.C.A. par jour, amena la guérison définitive en sept mois.

— Dreamer, en 1950, publia un cas identique : c'est un garçon qui, dans la première semaine de la vie, présentait une anorexie considérable, des vomissements répétés et une hypotrophie pondérale importante. L'ionogramme sanguin révéla une hyponatrémie (132 meq), mais une kaliémie normale (4,2 meq). La glycémie à 1,21 g et les 17 Cétostéroïdes à 0,6 mg. Un traitement à base de D.O.C.A. (4 mg) et de sel (1 g) amena la guérison au bout de deux ans et demi.

— Stempfel rapporta un cas analogue en 1960 chez un garçon qui présenta la première semaine de sa vie des vomissements et des crises de déshydratation aiguë. La natrémie était basse (132 meq), alors que la kaliémie était élevée à 7,6 meq. Stéroïdes urinaires normaux, avec 17 Cétostéroïdes: 0,6 à 1 mg, et 17-OH: 8,4 à 11,4 mg (?). L'enfant fut définitivement guéri à l'âge de 2 ans 1/2 grâce à un traitement par 7,5 mg de Cortisone par jour. A l'âge de 3 ans 1/2, un dosage de l'aldostéronurie la montre à 3 γ. Il convient cependant de souligner deux faits chez ce malade : le test de Thorn était négatif, d'une part et, d'autre part, cet enfant avait un frère qui décéda à l'âge de 18 heures et dont l'autopsie ne permit de découvrir aucune trace de surrénale.

— Le huitième et dernier cas connu a été publié en 1962 par R. Caldéra. A. Rossier et coll. C'est aussi le plus complet.

Il s'agit d'un garçon qui, dès sa naissance, présentait une anorexie totale avec hypotrophie pondérale. L'ionogramme est typique : Cl = 93 meq; Na = 134 meq; K = 8 meq. La fuite chlorurée sodique urinaire est importante, puisque la balance sodée est négative (avec natriurie à 0,20 g par jour). Glycémie normale à 0.75 g/l. Stéroïdes urinaires normaux (17 Céto à 0,45 mg). Epreuve de Robinson, test d'hyperglycémie provoquée et test d'hypoglycémie à l'insuline, normaux. Test de Thorn positif. Taux d'aldostéronurie à zéro le 63e jour. L'épreuve thérapeutique (5 mg de Syncortil, régime normalement salé) amène la régression de tous les signes cliniques et biologiques, qui réapparaissent dès qu'on supprime le D.O.C.A. L'épreuve de restriction sodée fut dangereuse puisqu'elle provoqua une crise de déshydratation aiguë, teint grisâtre, chute de la chlorémie (de 103 à 92 meq) et de la natrémie (de 136 à 128 meq), et élévation de la kaliémie (de 5,4 à 6,9 meq). L'évolution est régressive

sous l'effet d'un traitement comportant 2 g de sel par jour et 1 mg de D.O.C.A. tous les deux jours. A l'âge de 9 mois et demi, l'enfant est pratiquement guéri, avec un taux d'aldostéronurie à 3 γ. Ajoutons que cet enfant avait un grand frère qui mourut à l'âge de 22 jours dans un état de déshydratation aiguë que n'expliquaient ni vomissement, ni diarrhée, ni infection.

Tels sont donc les cas connus aujourd'hui d'hypoaldostéronisme régressif. Les principales caractéristiques en sont :

— l'âge d'apparition dans la période néonatale, le plus souvent le premier jour;

— les cas connus jusqu'ici concernent toujours des garçons;

— le test thérapeutique amène la disparition spectaculaire de tous les signes cliniques et biologiques;

— enfin, l'évolution est régressive sous traitement par D.O.C.A. et sel au bout d'un temps variable allant de sept à trente mois.

Il convient, avant de terminer, de faire des remarques :

— tout d'abord, les cas décrits par JAUDON ont fait l'objet de virulente critique, car l'aldostéronurie manque (et pour cause, en 1946 !). En fait, si on y réfléchit bien, ces critiques sont en partie sans fondement : on a écrit en particulier que ce pourrait être un syndrome de pseudo-hypoaldostéronisme familial. Deux faits pourtant refutent cette hypothèse : le premier, c'est que le traitement, basé sur l'apport massif de sel, fut sans résultat (JAUDON, devant la forte fuite chlorurée sodique, avait d'abord instauré ce traitement symptomatique) ; le deuxième fait est que le D.O.C.A. à dose relativement faible corrigea immédiatement tous les syndromes cliniques et biologiques, notamment la fuite urinaire chlorurée sodique: ce qui ne se produit pas au cours d'un syndrome de pseudo-hypoaldostéronisme familial (justement carac-

térisé par l'insensibilité tubulaire aux hormones minérales corticoïdes). Par contre, il est beaucoup plus difficile d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'un syndrome par excès d'hormone diurétique du sodium, mais ceci concerne alors tous les cas connus jusqu'ici. En effet, nous savons que chez le nouveau-né, l'hypothèse de l'existence transitoire d'une telle hormone à l'état physiologique a été soulevée et jusqu'à preuve du contraire, son excès ou sa persistance anormale pourraient très bien expliquer ces syndromes d'insuffisance minérale transitoire du nourrisson. Toutefois, il faut convenir que même dans ce cas, il doit y avoir une insuffisance minéralo-corticoïde relative, puisque nous savons qu'une hyponatrémie provoque normalement une hypersécrétion compensatrice d'aldostérone;

— il faut signaler ici l'heureux effet du D.O.C.A. et du sel rapporté par Bigler et Traisman en 1951 chez dix nourrissons vomisseurs très déshydratés et résistants à toutes les autres thérapeutiques. Les 17 Cétostéroïdes et la glycémie sont normaux. Mais, dans ces observations, l'ionogramme manque, de même le dosage de l'aldostéronurie, de sorte que l'hypothèse d'une insuffisance minéralo-corticoïde ne doit être avancée qu'avec la plus grande réserve, car dans ces conditions le seul test thérapeutique ne suffit vraiment pas à entraîner la conviction;

— enfin, précisons que la physiopathologie exacte du syndrome de Jaudon reste encore inconnue. Pour Jaudon, il s'agit de l'exagération en intensité et en durée de l'hypofonctionnement physiologique de la cortico-surrénale du nouveau-né. D'autres auteurs soulèvent la possibilité d'un déficit enzymatique (18 oxydase) qui se corrige progressivement. Pour d'autres, enfin, l'hypothèse de lésions anatomiques discrètes, congénitales ou acquises, ne peut pas être entièrement écartée.

Tel se présente donc le syndrome de Jaudon : début néonatal et évolution régressive en sont les principales caractéristiques.

III. *Hypoplasie congénitale idiopathique des surrénales*

Une vingtaine d'observations sont publiées et anatomiquement vérifiées, dont quelques-unes se présentent cliniquement sous un tableau d'hypoaldostéronisme isolé, dont les caractéristiques essentielles sont :

— le début néonatal, au cours de la première semaine en général;

— la notion familiale souvent rencontrée;

— l'évolution vers la mort (en général avant la première année);

— l'autopsie montre soit des séquelles d'hémorragie néonatale, soit une atrophie simple des cortex, primitive ou secondaire à une aplasie ou ectopie hypophysaire.

En fait, cliniquement, il peut s'agir soit d'une insuffisance minérale isolée (3 cas : Moore en 1950, Dreamer en 1950, Denys en 1955), soit d'une insuffisance glucocorticoïde isolée (cas de Shepard déjà vu), soit le plus souvent d'insuffisance globale, car, en définitive, il s'agit d'hypoplasie globale des cortico-surrénales. Si bien qu'à notre avis, ce groupe devrait être rangé avec les Maladies d'Addison à forme minérale isolée ou prédominante que nous allons maintenant envisager.

IV. *Maladie d'Addison à forme minérale isolée ou prédominante au début*

E. Julliard a rapporté chez un nourrisson l'histoire d'une Maladie d'Addison avec 17 Cétostéroïdes normaux. En fait, il est fréquent de rencontrer des Maladies d'Addison où l'atteinte minérale semble isolée; les dosages hormonaux montrent, en effet, un taux urinaire normal ou subnormal des 17 Cétostéroïdes et des 17-OH-Corticoïdes. En fait, ce sont effectivement des insuffisances totales :

— Le test de Thorn montre l'absence complète de réactivité surrénale. En effet, les taux des 17 Cétostéroïdes et des 17-OH-Corticoïdes, apparemment normaux, correspondent à une activité stimulatrice maxima de l'A.C.T.H., maintenant des taux normaux grâce à un véritable « épuisement chronique » du restant de la glande, qui travaille ainsi au maximum, à la limite de ses possibilités. Cette sécrétion « basale limite » a pour conséquence l'absence de réserve hormonale cortico-surrénale (THORN, PEDERSEN et SONDERGARD).

— Ceci explique que ces sujets évoluent tôt ou tard vers une crise d'insuffisance aiguë dès que survient un stress de quelque importance.

C'est pourquoi il faut être extrêmement prudent avant de parler d'insuffisance minéralo-corticoïde isolée : l'hypoaldostéronisme pur est rarissime et, dans tous les cas, il faut se méfier d'une Maladie d'Addison qui débute par une atteinte apparemment isolée de la fonction minérale (test de Thorn, surveillance régulière et continue sont indispensables).

Nous venons ainsi d'envisager le déficit isolé de la fonction minéralo-corticoïde. Deux écueils s'opposent au diagnostic :

— devant une atteinte isolée de la fonction minérale, laisser passer une forme apparemment isolée au début de la Maladie d'Addison. C'est le test de Thorn qui permet de trancher en règle : il montre presque toujours une absence de réactivité de la surrénale ;

— en l'absence du dosage de l'aldostéronurie, il est bien difficile d'affirmer avec certitude un hypoaldostéronisme pur : le syndrome de perte de sel est loin d'être spécifique et peut relever en particulier d'un excès d'hormone diurétique du sodium (S.E.F.).

En fait, c'est un diagnostic tout théorique, car le traitement est identique, de sorte que l'ionogramme et

le test thérapeutique gardent finalement une importance pratique considérable dans le diagnostic d'hypoaldostéronisme.

C. Déficit des gluco-corticoïdes et androgènes

Il peut relever schématiquement de trois causes :
— des lésions cortico-surrénales,
— insuffisance anté-hypophysaire,
— modification des besoins tissulaires périphériques.

I. *La lésion cortico-surrénale*

Il s'agit d'atrophies cortico-surrénales « dissociées ». Chez le petit enfant, c'est l'insuffisance gluco-corticoïde qui domine le tableau clinique (accidents hypoglycémiques). Chez le grand enfant, c'est une Maladie d'Addison sans signe d'insuffisance minérale.

Biologiquement, les taux de base des 17 Céto et 17-OH sont abaissés ou à la limite de la normale, et le test de Thorn est négatif.

La fonction minérale est intacte (ionogramme, aldostéronurie, épreuve de restriction sodée).

Actuellement, trois cas sont connus :

— deux cas de Shepard (1959), que nous avons déjà vus ;

— un cas de Mozziconacci (1960) : C'est un garçon vu à l'âge de 11 ans, pour mélanodermie (apparue dès la naissance), vomissements (ayant débuté à l'âge de 7 ans), et crise de collapsus cardio-vasculaire.

Les dosages hormonaux statiques montrent des taux de base normaux des trois groupes d'hormones surrénales. Glycémie et ionogramme normaux. Mais le test de Thorn est négatif, prouvant l'atteinte des fonctions gluco-corticoïdes et androgéniques.

Actuellement, grâce à la corticothérapie, l'enfant mène une vie normale. Signalons qu'il avait un frère qui mourut à l'âge de 5 ans d'une maladie analogue.

II. *Les insuffisances d'origine centrale*

Les insuffisances d'origine centrale restent relativement les plus fréquentes.

Nous savons que l'A.C.T.H. règle la sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes, mais pas celle des minéralocorticoïdes.

Cliniquement, l'insuffisance surrénale peut ouvrir la scène et rester longtemps isolée. Il s'agit alors soit au maximum d'une Maladie d'Addison sans mélanodermie (Addisonnien blanc), soit de signes isolés : malaises et accidents hypoglycémiques, opsiurie avec oligodypsie et oligurie, une insuffisance de développement de la pilosité pubienne après l'âge de la puberté. Assez souvent, c'est un retard statural qui attire l'attention (dans ce cadre rentre le syndrome de Debré et Julien-Marie : nanisme avec oligodypsie et oligurie et opsiurie).

En règle, cependant, l'atteinte surrénale est noyée dans un tableau général d'insuffisance pluriglandulaire (hypothyroïdie, hypogonadisme). Les explorations thyroïdiennes, l'examen du fond d'œil, la radiographie de la selle turcique, prennent ici de l'importance.

Biologiquement, le taux urinaire des 17 Cétostéroïdes et des 17-OH-Corticoïdes est abaissé, mais, fait essentiel, remonte bien après stimulation à l'A.C.T.H. (parfois seulement après plusieurs stimulations).

Il importe de rattacher l'insuffisance surrénale à une atteinte anté-hypophysaire, car la cause peut être accessible à la chirurgie ou aux agents physiques (tumeurs).

III. *Une modification des besoins périphériques*

Peut enfin s'accompagner d'un abaissement des 17 Cétostéroïdes et des 17-OH-Corticoïdes urinaires.

Cliniquement, c'est l'asthénie qui domine ici, revêtant exactement l'aspect d'une asthénie addisonnienne.

Le test de Thorn, par la réponse massive et immédiate qu'il entraîne, écarte sans difficulté l'atteinte primitive cortico-surrénale.

Le test à la post-hypophyse atteste l'intégrité antéhypophysaire (Decourt et Bernard-Weil).

Finalement, ce sont deux examens de pratique peu courante qui permettent le diagnostic :

— le dosage des 17-OH-plasmatiques montre un taux souvent normal (ce qui s'oppose donc à son abaissement dans les urines) ;

— surtout la mesure de la demi-vie du Cortisol la révèle très allongée (supérieure à 120 minutes).

C'est à cette catégorie qu'appartient l'hypocorticisme des hypothyroïdiens, que corrige parfaitement l'hormonothérapie thyroïdienne.

Tels sont, en conclusion, les différents tableaux cliniques d'insuffisance cortico-surrénale dissociée actuellement individualisables sur le plan pathogénique.

En résumé, ils peuvent donc se classer ainsi :

1. *Déficit gluco-corticoïde isolé :*

— mis à part les hypoglycémies fonctionnelles cortico-sensibles ;

— l'hyperandrogénisme réactionnel est obligatoire : c'est ce qui arrive dans les hyperplasies congénitales des surrénales.

2. *Déficit minéralo-corticoïde isolé.*

Selon l'évolution, on distingue :

— forme chronique à début néonatal ;

— forme régressive à début néonatal (syndrome de Jaudon) ;

— forme à évolution mortelle : fait partie des hypoplasies congénitales idiopathiques des surrénales ;

— forme évoluant vers l'insuffisance globale.

3. *Déficit des fonctions gluco-corticoïde et androgénique :*

— d'origine centrale (insuffisance anté-hypophysaire) ;

— par atrophie des zones fasciculée et réticulée : soit primitive (cas de Shepard, de Mozziconacci), soit post-corticothérapique ;

— par augmentation des besoins périphériques.

Nous voyons ainsi qu'à côté des insuffisances globales, les insuffisances dissociées constituent une entité parfaitement individualisée au point de vue étiologique, clinique, biologique et thérapeutique.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Le jeune Yves D... a été hospitalisé le 21 janvier 1961 dans le Service du Professeur Sorel à l'âge de 3 mois pour:

— vomissement depuis la naissance,
— hypotrophie.

Il est né le 23 octobre 1960 au terme d'une grossesse normale (pas de médicament pris par la mère au cours de la gestation). L'accouchement a nécessité l'extraction au forceps et l'enfant a présenté une légère anoxie qui a facilement rétrocédé sous oxygénothérapie et ressuscitor. L'examen clinique ne montrait aucune anomalie à part un œdème généralisé. Le poids à la naissance était de 4,250 kg.

L'enfant est nourri à l'allaitement artificiel. Aucune erreur de régime n'a été décelée.

Le vomissement a débuté dès la naissance : essentiellement post-prandial avec effort. Il n'y a pas de fièvre, pas de diarrhée mais au contraire une constipation accompagnée à l'examen de ballonnement et de météorisme abdominaux.

A l'âge de 15 jours est apparu un eczéma banal.

A l'âge de 45 jours, la croissance staturale était normale puisque l'enfant mesurait 57 cm. Par contre, existait un déficit pondéral puisqu'il a perdu 200 g depuis sa naissance (poids 4,050 kg), ce qui pouvaient s'expliquer par les vomissements, l'anorexie et l'apparition de diarrhée. A ce moment-là, l'examen ne décelait aucun trouble clinique.

C'est dans ces conditions qu'a été décidée l'hospitalisation.

Par ailleurs, dans ses antécédents familiaux, il faut simplement signaler :

— qu'il a une grande sœur de 14 ans en bonne santé. Pas de vomissement à la naissance, ni de déshydratation aiguë dans l'enfance;

— que ses parents sont en bonne santé. Rien à signaler à la naissance. Pas d'antécédents pathologiques particuliers. Cependant, il faut signaler l'existence chez la mère et la grand-mère maternelle d'une coloration bronzée des téguments du type addisonnien.

L'examen clinique à l'entrée dans le service le 21 janvier 1966 montre :

— pâleur des téguments et des muqueuses. En plus, la peau a une teinte grisâtre;
— une hypotrophie pondérale : il ne pèse que 4,300 kg, c'est-à-dire 50 g de plus que son poids à la naissance. Pas de déficit statural;
— anorexie importante : il refuse énergiquement le biberon (bien que séparé de son milieu familial);
— vomissement post-prandial, beaucoup plus important qu'à la naissance, puisqu'il rend la majeure partie du biberon;
— on retrouve la constipation opiniâtre;
— par ailleurs, l'examen est négatif : pas d'anomalies des organes génitaux externes, pas de troubles nerveux, ni cardio-pulmonaires.

Les examens complémentaires ont donné les résultats suivants :

— néo-test tuberculinique (—),
— radio pulmonaire : R. à S.,
— radio du crâne : R. à S.,
— F. et N. sanguines : Anémie hypochrome notable (23-1-61) :

GR = 2 900 000 Hb = 42 VG = 0,74
GB = 14 000 dont PN = 29
L = 66
M = 5

— Examens urinaires (23 janvier 1961) :
pas d'albumine,
pas de méliturie, en particulier pas de galactosurie, culot normal,
lactazone, glucosazone et galactosazone : (—),
— Transit gastro-duodénal : l'estomac se remplit normalement mais après ingestion de 100 cm^3, on voit apparaître des contractions gastriques et un reflux de la bouillie dans l'œsophage avec relâchement du cardia.
— Examen coprologique : pas de sang. Flore banale.

Dans ces conditions, on instaure le traitement symptomatique suivant :

— Fer et par la suite, adjonction de Vitamines C et B12,
— Perfusion de sang,
— Plasma chloruré sous-cutané,
— Priamides : II gouttes à chaque biberon et, par la suite, Largactil (IV gouttes) et Gardénal (4 puis 3 cg),
— Repas fractionné (60 à 70 g chaque fois),
— Enfin antibiothérapie (Tifomycine, 0,50 g).

Sous l'effet du traitement, l'anémie se répare lentement: GR à 2 880 000 le 25-1-61, à 4 500 000 le 30-6-61, pour se maintenir aux environs de 4 000 000 par la suite. Le 6-3-61 on trouve un chiffre de réticuloses à 2,1.

Les vomissements s'atténuent à condition de ne donner que de faibles quantités à la fois.

Mais la courbe de poids reste stationnaire et ne monte que sous l'effet d'injection de plasma de Quinton. L'enfant présente en outre des états de choc à répétition (6 en cinq mois) sans cause apparente.

On pousse les examens complémentaires :

— L'exploration rénale s'avère normale.

— L'exploration de l'appareil digestif donne les résultats suivants :

— les examens de selles sont négatifs à 4 reprises (pas de sang, flore banale) ; pas de pasteurella pseudo-tuberculosis;

— transit gastro-duodénal normal (25-1-61) ;

— lavement baryté (25-1-61) :
dolichosigmoïde modérée,
boucle transversaire,
cæcum recurvatum interne,
pas d'anomalies pathologique et topographique.

— transit intestinal (9-2-61) :
pas de malposition cardio-tubérositaire, pas d'anomalies topographiques, importante aérogastrie de déglutition.

— Les numérations globulaires montrent une fluctuation du nombre des GR : d'abord, sous l'effet du traitement martial et vitaminique, il se maintient entre 3 750 000 et 4 000 000, puis, malgré le traitement l'anémie réapparaît (GR à 3 330 000 le 4-3-61, à 2 700 000 le 17-4-61. La formule sanguine est normale : toutefois une discrète éosinophilie a été retrouvée à plusieurs reprises (5 % le 30-1-61 et le 17-2-61; 7 % le 4 et 18 mars; 3 % le 18 mai).

L'injection de plasma ou de sérum chloruré provoque

une ascension lente, difficultueuse de la courbe pondérale qui passe de 4,250 kg en fin janvier à 5,500 kg trois mois après. Mais, les états de collapsus persistent et notamment, le 16-4-61 est apparu brutalement un état de choc sans cause apparente (ni infectieuse, ni traumatique), avec pâleur, collapsus cardio-vasculaire, détresse respiratoire. Le choc régresse complètement sous l'effet du traitement suivant :

— perfusion intraveineuse avec Hydrocortisone,
— oxygénothérapie,
— assistance respiratoire,
— tonicardiaques.

Le 16-4-62, devant les états de choc à répétition, l'existence d'un dolicho-colon et en l'absence de toute autre étiologie, l'enfant est transféré dans le Service du Professeur Virenque pour une laparotomie exploratrice.

A ce moment-là, l'enfant âgé de 6 mois, pèse 5,500 kg (soit 250 g de plus qu'à la naissance). La F. et N. sanguine montre une anémie modérée :

G.R. : 3 810 000.
G.B. : 16 700 dont PN : 16
PE : 7
L : 69
M : 5

La radiographie sans préparation montre une image thoracique normale, absence d'image occlusive.

Compte rendu opératoire, le 21-4-61 (Pr Pasquié).

— Laparotomie médiane et sous-ombilicale. Légère ascite à l'ouverture du péritoine. Exploration du colon, rien à signaler dans ses dimensions et ses positions. Grêle normal. Duodénum normalement accolé. Adénopathies mésentériques volumineuses et étendues dans tout le mésentère. Prélèvement d'un ganglion. Appendice apparemment normal. Appendicectomie avec enfouissement du moignon. Fermeture de la paroi sur un plan total au plastofil. Surjet au catgut sous-cutané.

Les suites opératoires sont bonnes sous couverture antibiotique, hydrocortisone I.V., puis cortancyl *per os*, perfusion de plasma :

— vomissement bilieux pendant les deux premiers jours suivant l'intervention.
— Pas de fièvre.
— Pas de selle.
— Pas de chute de poids.

— Ensuite, vers le 28-4-61, une baisse pondérale s'amorce à la suite de l'arrêt des perfusions et de l'hydrocortisone. Le 10-5-61, le poids est tombé à 5,200 kg.

Anatomie-Pathologie (le 22-4-61) :
— Appendicite chronique.
— Hyperplasie des centres clairs des ganglions.
— Réticulose desquamatives des sinus.
— Aucune atypie, aucune image inflammatoire spécifique.

Examen bactériologique des prélèvements ganglionnaires (le 21-4-61) :
— Ce prélèvement donne en culture deux germes peu abondants (souillure facile) :
— Escherchia coli et staphylocoque sans caractère pathogène.
— Absence de pasteurella pseudo-tuberculosis.
— Examen virologique négatif.

Le 15-5-61, l'enfant revient dans le Service de Médecine Infantile et reçoit comme traitement, outre l'antibiothérapie, 10 mg de Cortancyl *per os.*

La courbe pondérale reste stationnaire.

Les F. et N. sanguines sont normales. C'est alors que l'on songe à une étiologie surrénale et un ionogramme sanguin et urinaire montre effectivement (23-6-61) :

— dans le sang :
Hyponatrémie à 125 meq/l,
Hyperkaliémie à 6,6 meq/l.

— dans les urines :
Na 52 meq/l et 20 meq/24 h,
K 45 meq/l et 9 meq/24 h.

Les dosages hormonaux donnent des taux urinaires normaux des 17-Cétostéroïdes et des 17-OH-Corticoïdes :
— 10-7-61 :
17 Céto 0,3 mg/24 h,
17 OH 1,4 mg/24 h.
— 11-7-61 :
17 Céto 0,6 mg/24 h,
17 OH 2,2 mg/24 h.

On n'a pas effectué le test de Thorn et l'aldostéronurie n'a été dosée. L'enfant Yves D... présente en définitive une insuffisance minéralocorticoïde en apparence isolée.

On institue alors un traitement à base de D.O.C.A. (1 mg/jour), Cortisone *per os* (10 mg/jour), du sel (biberon salé).

Le résultat est spectaculaire puisqu'on assiste à une reprise pondérale en flèche (gain de 1,500 kg en 3 semaines), à la disparition de l'anorexie, des vomissements et des troubles électrolytiques.

Les ionogrammes montrent, en effet, la disparition des troubles :

— le 30-6-61 :
Na : 135 meq/l.
K : 5,3 meq/l.
Cl : 107 meq/l.

— le 6-7-61 :
Na : 140 meq/l.
K : 5,3 meq/l.
Cl : 104 meq/l.

— le 20-7-61 :
Na : 138 meq/l.
K : 4,8 meq/l.
Cl : 53 meq/l.

Si bien que le 21-7-61, l'enfant peut sortir du Service avec le traitement hormonal substitutif et sel.

L'évolution a continué à être favorable sauf une fois le 15-8-61 où l'enfant a présenté un état de choc brutal consécutif à la non-injection du D.O.C.A. (l'infirmière est partie en congé), état de choc reversible sous la reprise du traitement.

Depuis aucun autre accident n'est survenu. Les doses d'hydrocortisone sont abaissées progressivement; les injections de D.O.C.A. sont espacées un jour sur deux.

Le 5-11-61, un ionogramme montre dans le sang :
Na : 143 meq/l.
K : 4,8 meq/l.
Cl : 108 meq/l.

et dans les urines :

Na : 90 meq/	45 meq/24 h.
K : 60 meq/l	30 meq/24 h.
Cl : 55 meq/l	3,2 meq/24 h.

Une nouvelle hospitalisation le 17-10-62 pour bilan montre :

— un enfant cliniquement normal; croissance pondéro-staturale normale;
— développement des organes génitaux externes satisfaisant;
— développement de la croissance osseuse et dentaire normal.

— il faut simplement noter que malgré la corticothérapie prolongée, le faciès de l'enfant reste, sinon émacié, du moins normal, et ne montre aucune tendance vers le faciès cortisonique.
- les examens hématologiques normaux.
- les examens électrolytiques normaux (le 18-10-62) :

sang Na : 140 meq/l.
K : 5 meq/l.
Cl : 98 mq/l.

urines Na : 72 meq/l.
K : 38 meq/l.
Cl : 5 meq/l.

— le culot ordinaire : rien à signaler, pas d'albuminurie.
— dosages hormonaux normaux.

10-10-62 :
17 Céto : 0,6 mg/24 h.
17 OH : 1,4 mg/24 h.

22-10-62 :
17 Céto : 0,9 mg/24 h.
17 OH : 1,2 mg/24 h.

Tout traitement est arrêté au bout de 16 mois. Yves D... a alors 2 ans. Jusqu'à maintenant il se porte bien et grandit normalement.

Discussion diagnostique.

L'enfant Yves D... a été hospitalisé dans le Service du Professeur Sorel pour hypotrophie et vomissement apparus dès le premier jour de sa vie. En cours d'hospitalisation il a présenté en outre à plusieurs reprises des états de choc à répétition survenant sans cause apparente.

On a pu éliminer successivement :

- les causes rénales;
- les causes obstétricales que peuvent suggérer un accouchement par forceps suivi d'une légère anoxie néonatale (examens cliniques et radiologiques du crâne : rien à signaler);
- les causes digestives médicales;
- les causes digestives chirurgicales en raison d'un dolichocolon au lavement baryté : l'exploration chirurgicale n'a montré aucune anomalie intestinale, mais a découvert l'existence de nombreuses et volumineuses adénopathies mésentériques.

Par contre, l'existence d'une hyponatrémie et d'une

hyperkaliémie nous a orienté vers un trouble minéralocorticoïde isolé :

— le syndrome de Prader-Gurtner est facilement écarté car Yves D... a des organes génitaux externes incontestablement masculins.

— les taux normaux des stéroïdes urinaires permettent d'éliminer un syndrome de Debré-Fibiger.

— la possibilité d'un syndrome de pseudo-hypoaldostéronisme peut être réfutée par deux faits : l'administration exclusive de sel (injection de sérum salé) a bien provoqué une lente ascension de la courbe pondérale, mais n'a pas empêché l'apparition de chocs à répétition. Mais surtout, le test thérapeutique par D.O.C.A. et Cortisone s'est révélé efficace.

— reste le problème d'une Maladie d'Addison à forme minérale au début : certes les taux de base des stéroïdes urinaires sont normaux à plusieurs reprises, et jamais aucun signe d'insuffisance gluco-corticoïde n'a été constaté. Cependant, il faut reconnaître que seul le test de Thorn permet d'éliminer définitivement l'insuffisance globale : par prudence, nous l'avons différé jusqu'ici, mais nous prévoyons de le faire incessamment.

En définitive, le début néonatal, les signes cliniques et biologiques, et surtout l'évolution vers la régression définitive après 16 mois d'hormonothérapie (c'est-à-dire arrêt du traitement depuis 6 mois actuellement), nous permettent de penser qu'il s'agit beaucoup plus vraisemblablement d'un Syndrome de Jaudon (ou hypoaldostéronisme régressif à début néonatal).

OBSERVATION N° 2

Hospitalisé dans le Service du Professeur Sorel pour état de choc à répétition et hypotrophie, le jeune Jean-Jacques R... est né le 16-6-62 à la suite d'une grossesse normale parvenue à terme. L'accouchement est eutocyque. Pas d'anomalie néo-natale. Cependant le poids à la naissance n'est que de 1,900 kg.

Dans ses antécédents héréditaires, rien à signaler (simplement sa mère est âgée de 45 ans). Il a deux frères et sœur : le premier est mort à l'âge de 29 mois de « tétanos ».

Sa sœur, actuellement âgée de 12 ans, est en bonne santé et n'a jamais présenté de syndrome toxique dans son enfance.

L'histoire de la maladie de Jean-Jacques débute peu après sa naissance : il est admis dans un hôpital périphérique à l'âge de 6 jours pour un état de choc brutal qui régresse parfaitement sous l'effet du traitement standard, mais qui va récidiver à trois reprises au 12e jour, 30e jour et au 35e jour de sa vie, état de choc de survenue brutale avec pâleur, déshydratation. A chaque fois, aucune cause apparente ne peut les expliquer : pas de syndrome infectieux, pas de stress traumatique, pas de vomissement ni de diarrhée. Les examens paracliniques effectués montrent:

— une formule et numération normales,
— absence de sucre et d'albumine dans les urines,
— culot urinaire normal,
— le néo-test tuberculinique est négatif,
— une P.L. montre cellules : 0,70; albumine : 0,85,
— la glycémie et les électrolytiques sanguins n'ont pas été dosés.

En plus de ces états de choc à répétition, le jeune Jean-Jacques accuse une hypotrophie pondérale manifeste, puisqu'à l'âge de 45 jours, il ne pèse que 2,100 kg (soit 200 g de plus qu'à la naissance).

Un traitement par le Cortancyl à la dose de 5 mg du 35e au 45e jour n'a aucun effet sur la courbe pondérale qui reste plate. Par contre, une poussée pondérale s'amorce sous l'effet du sel (biberons salés) et de D.O.C.A. (syncortil) à la dose de 1 mg/jour par voie I.M. du 45e au 53e jour, et du 61e au 68e jour : le poids s'accroît de 340 g en 20 jours et atteint 2,450 kg. L'arrêt du traitement amène de nouveau une stagnation de la courbe pondérale et un mauvais état général.

Le D.O.C.A. seul est alors administré à la dose de 2 mg un jour sur deux du 100e au 120e jour : les signes régressent et le poids atteint 3,200 kg. Jean-Jacques a 4 mois.

A ce moment-là, un nouvel arrêt du traitement provoque au bout de quelques jours une altération de l'état général avec perte de poids : ces troubles s'amendent par la reprise du D.O.C.A. auquel on adjoint du Cortancyl : le poids atteint 3,400 kg. C'est alors que l'on décide de l'hospitaliser dans le Service du Professeur Sorel le 12-11-62 pour un bilan plus complet.

A l'entrée, Jean-Jacques présente un état général assez satisfaisant : pas de fièvre; il s'alimente assez bien, cepen-

dant on note un certain degré d'anorexie et un peu de vomissement post-prandial dès que la quantité absorbée dépasse 80 g.

Il a 5 mois, ne mesure que 54 cm et pèse 3,550 kg (soit à 300 g près le double de son poids de naissance). Périmètre cranien : 38,5 cm, mais l'enfant est bien proportionné, très vif et réveillé. On note un teint légèrement grisâtre des téguments. Pas de retard dentaire (2 incisives médianes inférieures). Aucun trouble neurologique. Pas de trouble du tonus musculaire. Le reste de l'examen clinique est négatif.

Les examens paracliniques donnent les résultats suivants :

— pas de retard de développement osseux sur la radio du poignet, ni de dysgénésie épiphysaire (29-11-62) ;

— pas de signe de rachitisme;

— F. et N. montre une anémie légère (5-12-62) :

GR = 3 570 000 Hb = 78 VG = 1,11
GB = 5 700 PN = 39
E = 4
B = 1
L = 55
M = 1

— pas de troubles électrolytiques sanguins : en meq/l

(20-12-62) :

Na = 136 meq/l.
K = 5 meq/l.
Cl = 106.
Ra = 59.

(18-1-63) :

Na = 137.
K = 5.
Cl = 105.
RA = 51.

— prélèvement de gorge (12-11-62) : flore abondante de gorge sale.

— glycémie à jeun (18-1-63) normale à 1,10 g/l.

— le bilan rénal est normal :

pas de polyurie,
pas d'albuminurie,
culot urinaire : N,
pas de méliturie,
urée sanguine (17-12-62) : 0,30 g,
U.I.V. : R. à S.

Pas d'images de calcifications surrénales radiovisibles.

— bilan digestif (22-4-63) : R. à S., en particulier transit intestinal normal, selles de volume et d'aspect normaux, coproculture : R. à S.

— Bilan cardiaque et pulmonaire : R. à S.

— Fond d'œil : R. à S.

— Radio du crâne (22-2-63) : R. à S.

— Radio de la selle turcique (13-11-62 et 22-2-63) : R. à S.

— E.E.G. (30-11-62) : Les fréquences rencontrées sur cet E.E.G. sont toutes admissibles à 6 mois, puisqu'il s'agit d'une organisation approximativement sinusoïdale à 4-5 c/S. A noter cependant une assymétrie : le tracé est nettement moins ample à gauche qu'à droite. Ce n'est pas forcément anormal à cet âge, mais ce fait, joint d'ailleurs à l'existence d'activités un peu trop rapides, attire l'attention et peut faire soulever l'hypothèse d'une certaine activité encéphalique.

— Les dosages hormonaux effectués les 6 et 7-12-62 montrent des taux assez bas des 17 cétostéroïdes urinaires à 0,1 mg/24 h (à 6 mois, taux normal entre 0,20 et 0,70) et des 17-OH-Corticoïdes à 0,1 mg/24 h (normalement entre 0,20 et 0,70) bien que les recueils d'urine aient été convenables comme l'attestent les taux de la créatinurie (40 mg et 37,5 mg).

Au total, il s'agit d'un enfant né à terme, dont le poids de naissance est seulement de 1,900 kg. Du 6e jour au 35e jour de sa vie, il a présenté à quatre reprises des états de choc de survenue brutale sans cause apparente. Et il accuse en outre une hypotrophie pondérale. Sous l'effet du DOCA et du sel, il n'a plus présenté aucun état de choc et son poids s'est mis à augmenter. Par ailleurs, à 5 mois, il a un éveil psychique sensiblement normal. La croissance dentaire et osseuse est normale. Les dosages hormonaux effectués montrent une légère insuffisance des fonctions glucocorticoïde et androgénique sans aucune manifestation clinique et sans hypoglycémie. Les électrolytes sanguins sont normaux (mais l'enfant a été traité déjà par le D.O.C.A. et aucun ionogramme n'a été effectué lors des crises). Enfin, une discrète anémie est notée.

L'enfant est alors mis en observation, ne recevant qu'un traitemnet antianémique (Fer et Vit. B12), et du sérum chloruré sous-cutané (10 dm) jusqu'à fin décembre 1962 : le gain de poids en un mois est de 500 g. L'anémie s'est

rapidement améliorée. Mais les vomissements persistent. Le sérum chloruré est arrêté, et l'on soumet l'enfant au Cortancyl (10 mg par jour) jusqu'au 16-2-63 : le poids s'est mis alors à stagner. Ce qui pourrait s'expliquer par les épisodes de pneumopathies aiguës (fièvre, toux, légère opacité du sommet droit à la radio), que présente l'enfant une fois le 13-1-63 avec otite bilatérale (paracentésie), une autre fois le 5-2-63. Ces pneumopathies régressent facilement en trois jours sous antibiothérapie et traitement symptomatique banal.

Le 8-2-63, on ajoute de l'hydrosol polyvitaminé au traitement (X gouttes/jour), et le 16-2-63 on double la dose de Cortancyl à 20 mg : le gain pondéral est minime (100 g en 15 jours) ; le faciès de l'enfant ne présente aucune tendance à l'aspect cortisonique.

Puis brutalement, un état de choc est survenu le 3-3-63 à l'occasion d'une discrète pneumopathie : pâleur, dyspnée, collapsus cardio-vasculaire. L'état de choc régresse sous l'effet du traitement : perfusion avec hydrocortisone I.V., DOCA 2,5 mg par voie I.M., antibiotique et solumédine. Le poids est monté à 4,600 kg en 3 jours, puis revient à 4,350 kg à l'arrêt de la perfusion.

Le culot urinaire est normal.

Les dosages des électrolytes urinaires donnent les résultats suivants :

(19-3-63) :

Na : 101,25 meq/24 h.
Cl : 10,50 g/l en ClNa.
295 meq/24 h.

(20-3-63) :

Na : 275 meq/24 h.

Il y a donc une fuite chlorurée sodique urinaire importante. Depuis, l'enfant est soumis au traitement suivant :

Cortancyl : 20 mg/jour.
D.O.C.A. : 2,5 mg/jour.
Sel : 0,50 g/jour.
Fer, Vit. B12 et Hydrosol polyvitaminé.
Durabolin : 1 g/jour tous les trois jours.

Les troubles cliniques s'amendent : plus de vomissements, aucun malaise, courbe de poids ascendante.

On décide alors de baisser progressivement Cortancyl et D.O.C.A., et le 20-4-63 tout traitement est arrêté : le poids se met de nouveau à stagner et le vomissement réapparaît le 25-4-63. Un ionogramme sanguin montre la natrémie à 137 meq et la kaliémie à 5,7 meq (le 24-4-63).

Un test de Thorn est alors pratiqué sous couvert du 9 alfa-fluorohydrocortisone (qui ne perturbe pas, nous le savons, le dosage des métabolites des 17 Céto et 17 OH) :

— Avant l'injection d'ACTH, les taux de base sont :

Le 22-4-63 :

17 Céto : 0,2 mg/24 h.
17 OH : 0,1 mg/23 h.

Le 23-4-63 :

17 Céto : 0,2 mg/24 h.
17 OH : 0,1 mg/24 h.

— après injection de 40 mg d'ACTH-Zinc par voie I.M. par jour :

Le 12-5 :

17 Céto : 0,3 mg/24 h.
17 OH : 0,4 mg/24 h.

Le 13-5 :

17 Céto : 0,5 mg/24 h.
17 OH : 1,3 mg/24 h.

Le 14-5 :

17 Céto : 0,7 mg/24 h.
17 OH : 2 mg/24 h.

Le test de Thorn montre donc une réactivité de la surrénale.

Discussion diagnostique.

L'enfant Jean-Jacques a été hospitalisé pour états de choc à répétition sans cause apparente, hypotrophie et vomissement.

Biologiquement existe une fuite chlorurée sodique importante insolite chez cet enfant vomisseur, mais l'ionogramme sanguin s'est révélé toujours normal, ou à la limite de la normale (Na : 136 meq/l; K : 5,7 meq/l). Les bilans paracliniques permettent d'éliminer les causes extra-surrénales (rénales, digestives, cérébrales). L'on s'est orienté vers une étiologie cortico-surrénale : la glycémie est normale et aucun accident hypoglycémique n'a jamais été observé.

Le dosage des stéroïdes urinaires montre des taux légèrement abaissés ou subnormaux, ce qui écarte le Syndrome de Debré-Fibiger. Le test de Thorn positif élimine la Maladie d'Addison.

Nous ne pouvons pas effectuer le dosage de l'aldostéronurie. Plusieurs essais thérapeutiques, par contre, ont été effectués :

— les troubles régressent bien par l'association de DOCA et du sel (45e-53e jour; mars 1963);

— le seul traitement par le sel provoque bien une remontée pondérale mais les vomissements persistent (déc. 1962);

— le seul traitement par le DOCA suffit à amender tous les signes cliniques (octobre 1962);

— mais dès qu'on arrête DOCA et sel, les troubles réapparaissent rapidement avec altération importante de l'état général (et en particulier état de choc le 3 mars malgré 20 mg de Cortancyl).

La fuite chlorurée sodique importante chez un vomisseur et le test thérapeutique semblent donc montrer qu'il s'agit d'un Syndrome d'insuffisance minéralo-corticoïde isolée.

L'efficacité du seul traitement par le DOCA permet d'éliminer la possibilité d'un syndrome de pseudo-hypoaldostéronisme.

En définitive, bien que nous manque actuellement la preuve formelle, à savoir le dosage de l'aldostéronurie, en raison de la date d'apparition néo-natale, des manifestations cliniques (hypotrophie, vomissement, état de choc à répétition sans cause apparente), de l'existence d'une importante fuite chlorurée sodique dans les urines alors qu'il n'y a pas d'hypoglycémie à jeun, que les stéroïdes urinaires sont subnormaux, et que le test de Thorn est positif, en raison surtout du test thérapeutique, nous pensons que le jeune Jean-Jacques R... présente un hypoaldostéronisme isolé à début néo-natal. L'évolution seule précisera s'il s'agit d'une forme régressive (Syndrome de Jaudon) ou d'une forme chronique.

Il convient de souligner deux faits :

— Dans notre observation l'ionogramme sanguin (en particulier la natrémie et la kaliémie) s'est toujours montré normal ou subnormal (136 meq/l pour le Na; 5,7 pour le K). Certes, notre malade a été déjà traité pendant plus d'un mois par le DOCA avant d'entrer dans notre Service. Toutefois, l'existence de faits analogues dans d'autres observations (Dreamer, 2e et 5e cas de Jaudon) permet de souligner l'inconstance de l'hyperkaliémie s'opposant par contre à la constance et à l'importance de la fuite urinaire chlorurée sodée.

— Les taux de base des stéroïdes urinaires se sont révélés subnormaux, mais le test de Thorn montre une bonne réactivité de la surrénale. Ce fait soulève plusieurs hypothèses :

— Il peut s'agir d'une insuffisance anté-hypophysaire associée : le test au métopirone, actuellement en cours, permettra de trancher. Mais il faut d'ores et déjà signaler que notre malade ne présente aucun signe d'insuffisance thyroïdienne : il est psychiquement très éveillé avec un regard vif; la radiographie osseuse n'a montré aucune dysgénésie épiphysaire; le traçage à l'iode n'a pu être encore effectué car le malade a reçu des produits iodés de contraste (U.I.V.). D'autre part, aucun signe d'insuffisance glucocorticoïde n'a jamais été constaté : la glycémie à jeun est normale; cet enfant n'a jamais présenté de manifestation hypoglycémique.

— Aussi, pensions-nous qu'il s'agit plus vraisemblablement de l'action du traitement par le Cortancyl, traitement prolongé (4 mois) et intense (jusqu'à 4 mg/kg).

— Cependant, on ne peut pas exclure la possibilité d'une hypoplasie congénitale avec atteinte prédominante de la zone glomérulée, très discrète des zones fasciculée et réticulée. Seule, l'anatomo-pathologie pourrait trancher.

— Enfin, l'hypothèse d'une enzymopathie qui intéresse surtout la synthèse de l'aldostérone et très peu celle du Cortisol et des androgènes peut être soulevée.

OBSERVATION N° 3

Le jeune Robert S..., 11 ans, est hospitalisé dans le Service du Professeur Sorel le 2 mars 1962 pour une symptomatologie complexe comportant : anorexie, amaigrissement important (6 kg en 15 jours) et des douleurs abdominales vagues prédominant dans la F.I.G.

L'étude des antécédents ne montre rien de spécial :

— Ses parents sont en bonne santé;

— Il a trois frères et sœur : rien à signaler (notamment taille normale);

— Accouchement normal après une grossesse sans histoire. Pas d'anoxie néo-natale. Poids à la naissance : 3,500 kg;

— Développement psycho-moteur : rien à signaler (premières dents à 6 mois, premiers pas à 13 mois).

On ne relève dans l'extrême enfance aucune maladie spéciale : pas de toxicose, pas de méningite, pas d'encéphalite, pas de traumatisme cranien...).

— A 5 ans, céphalées d'origine oculaire disparaissant avec le port de verres correcteurs;

— Appendicectomie en 1960.

L'histoire de la maladie semble remonter en 1959 : En effet, c'est depuis l'âge de 8 ans que ses parents ont constaté chez Robert une anorexie avec fatigabilité et manque d'entrain au travail (il redouble sa classe cette année-là). A ce moment-là, la cuti est négative; il n'y a pas de troubles de caractère, ni du sommeil; l'enfant s'amuse bien.

Mais c'est seulement depuis un mois que les troubles se sont accentués avec apparition de douleurs abdominales et d'amaigrissement qui s'accroît malgré une cure en maison de repos.

C'est dans ces conditions que l'hospitalisation est décidée. Il faut signaler qu'on n'a jamais noté de fièvre, ni de troubles digestifs (vomissement, nausée, diarrhée, constipation), ni de céphalée, ni d'ictère. La cuti est toujours restée négative (et en janvier 1962, il a reçu le B.C.G.).

L'examen à l'entrée, le 2 mars 1962, montre du point de vue de l'état général une hypotrophie pondéro-staturale manifeste : à l'âge de 11 ans, il mesure 1,24 m et pèse 21 kg : soit un retard de 25 cm pour la taille et de 11 kg pour le poids — ou encore : il a la taille et le poids d'un enfant de 8 ans.

Pas de fièvre, pas d'asthénie notable.

L'examen physique, à part une scoliose légère, va montrer essentiellement une hypotension artérielle à 8,5-6,5. En effet, les examens des autres appareils se révèlent normaux : pas de troubles neurologiques, ni respiratoire, ni cardiaque; l'abdomen est souple, respire normalement, sans point douloureux à la palpation. Foie et rate de volume normal; pas d'adénopathie superficielle. Pas de troubles urinaires.

Enfin, il faut noter l'absence de mélanodermie (teint normalement coloré) et d'anomalies des organes génitaux externes. Morphologie harmonieuse.

En résumé, retard staturo-pondéral avec anorexie, amaigrissement et hypotension artérielle, douleurs abdominales vagues.

Les examens paracliniques donnent les résultats suivants :

— V.S. : 5-13.

— F.N. : rien à signaler.

— Protidémie : 67 g ‰.

— La radiographie du poignet montre un retard osseux (de 3 ans), mais pas de dysgénésie épiphysaire.

— Bilan rénal normal :
pas d'albuminurie ni de méliturie,
culot : rien à signaler,
U.I.V. : rien à signaler.

— Urée sanguine : 0,20 g ‰.

— Transit gastro-duodénal et intestinal : rien à signaler.

— Bilan thyroïdien : rien à signaler.
cholestérolémie : 2 g ‰.
traçage à l'iode 131 : normal.

— Bilan cortico-surrénalien :
glycémie à jeun normale à 1,15 g ‰.
ionogrammes sanguins et urinaires : normaux.
le dosage des stéroïdes urinaires donne des chiffres nettement bas :

13-3-62 :
17 Céto : 1 mg/24 h.
17 Hydroxy : 0 mg/24 h.

14-3-62 :
17 Céto : 1,2 mg/24 h.
17 Hydro : 0 mg/24 h.

La créatininurie était respectivement égale à 36,5 mg/24 h et 38,4 mg/24 h.

— Radio du crâne : rien à signaler.

— Radio de la selle turcique : pas d'anomalie morphologique, pas de calcifications.

— Bilan ophtalmologique :
F.O. : normal.
A.V. : 6 et 7/20 après correction.
C.V. : rétrécissement concentrique mais à vérifier en raison des réponses fantaisistes de l'enfant

— Le Test de Thorn enfin, montre une bonne réactivité des surrénales :

(26-3-62) :
17 Céto : 1,7 mg/24 h (avant injection d'ACTH),
17 OH : 0 mg/24 h.
après injection d'ACTH, le 28 et 29-3-62, les taux obtenus sont respectivement :
17 Céto : 2,4 et 3,4 mg/24 h,
17 OH : 4,2 et 6,2 mg/24 h.

(30-3-62) :
17 Céto : 1 mg/24 h,
17 OH : 0 mg/24 h.

En conclusion : le jeune Robert S... présente une insuffisance cortico-surrénale dissociée d'origine anté-hypophysaire : le tableau réalisé est assez typique de « l'Addisonnien blanc » : anorexie et douleurs abdominales, amaigrissement, hypotension artérielle, absence de mélanodermie, chute des stéroïdes urinaires statiques mais test de Thorn positif. La fonction thyroïdienne est normale. Deux traits sont assez particuliers chez notre malade :

— l'asthénie est finalement assez peu marquée,

— mais surtout il existe un retard de la croissance portant à la fois sur l'âge staturo-pondéral et sur l'âge osseux qui correspondent à l'âge de 8 ans alors que l'âge chronologique est de 11 ans.

Actuellement aucun signe de tumeur hypophysaire n'a pu être mis en évidence.

Cette observation offre donc l'exemple d'une insuffisance anté-hypophysaire dans laquelle l'insuffisance cortico-surrénale dissociée ouvre la scène et reste encore à l'heure actuelle isolée.

CONCLUSIONS GENERALES

A l'occasion de la discussion nosologique de trois nouvelles observations recueillies dans le Service du P[r] Sorel, nous sommes amenés à faire d'abord le point des insuffisances cortico-surrénales dissociées sur le triple plan : physiopathologique, biologique et clinique.

I. Les bases physiopathologiques des insuffisances dissociées sont actuellement en majeure partie élucidées :

a) La cortico-surrénale comprend trois fonctions distinctes :

— fonction minérale : aldostérone;
— fonction gluco-corticoïde : cortisol;
— fonction androgénique.

La régulation de ces trois fonctions dépend des centres diencéphaliques. Pratiquement existent deux systèmes distincts :

— l'A.C.T.H. qui régit les fonctions gluco-corticoïde et androgénique est sécrété par l'anté-hypophyse (elle-même sous la dépendance d'un centre hypothalamique). Sa sécrétion dépend du taux de la cortisolémie (et d'elle seule) ;

— l'A.G.T.H. régit la fonction minérale. Elle est sécrétée par des centres épiphyso-hypothalamiques. La sécrétion de l'aldostérone est donc indépendante de l'A.C.T.H.

Il en résulte que les lésions centrales aboutissent à des insuffisances surrénales dissociées: la dissociation au cours

de l'hypopituitarisme (défaut d'A.C.T.H.) est connue depuis longtemps; c'est ce qu'on observe aussi dans les insuffisances post-corticothérapiques. Par contre, l'insuffisance minérale isolée, au cours des lésions épiphyso-hypothalamiques (défaut d'A.G.T.H.) n'est signalée à l'heure actuelle que chez l'adulte.

b) La cortico-surrénale comprend histologiquement trois zones distinctes auxquelles on peut superposer les trois fonctions :

— zone glomérulée, qui sécrète l'aldostérone;
— zone fasciculée, qui sécrète le cortisol;
— zone réticulée, qui sécrète les androgènes.

Chacune de ces zones ou fonctions peut être altérée pour son propre compte. Mais si l'atteinte isolée de la fonction minérale ou androgénique donne un hypoaldostéronisme pur ou un hypoandrogénisme (cliniquement sans traduction importante chez le nourrisson), par contre l'atteinte isolée de la fonction gluco-corticoïde donne un tableau clinique plus complexe. En effet, le Cortisol seul règle la sécrétion de l'A.C.T.H.: son déficit isolé s'accompagnera obligatoirement d'une hypersécrétion d'A.C.T.H. qui va exciter la fonction androgénique, d'où apparition d'un syndrome d'hyperandrogénisme réactionnel qui accompagne donc forcément tout déficit isolé de la fonction gluco-corticoïde. Nous verrons que c'est ce qui arrive dans les troubles de l'hormonogénèse des corticoïdes.

Parfois la lésion histologique porte sur deux zones à la fois. Il s'agit d'une atrophie ou d'une hypoplasie qui peut être soit primitive, soit secondaire à un hypopituitarisme, soit consécutive à une hémorragie surrénale à la naissance. Sheppard a rapporté un cas d'atrophie surrénale avec absence des zones fasciculée et réticulée : l'expression clinique en est une insuffisance gluco-corticoïde sans hyperandrogénisme. R. Turpin a retrouvé

18 cas d'hyperplasie vérifiée anatomiquement dans la littérature : il s'agit soit d'atrophie ou absence des surrénales, soit d'absence de la zone glomérulée isolée ou associée à celle de la zone fasciculée.

c) L'étude de l'hormonogénèse des corticoïdes montre l'existence de trois chaînes indépendantes à partir de la Delta 5 Prégnénolone et aboutissant aux trois hormones principales cortico-surrénales grâce à des enzymes variables selon la chaîne : une enzymopathie affectera donc de façon variable et à un degré variable la synthèse des hormones corticales :

— Un déficit en 18 α oxydase ne touche que la synthèse de l'aldostérone (ce peut être une cause probable des hypoaldostéronismes purs).

— Un déficit en 11 hydroxylase ou en 21 hydroxylase touche surtout la synthèse du cortisol, très peu celle de l'aldostérone et pas du tout celle des androgènes.

Une enzymopathie congénitale donnera donc une insuffisance surrénale dissociée. Cependant, s'il s'agit d'un déficit isolé de synthèse du Cortisol, il se produira, nous l'avons vu, un hyperandrogénisme réactionnel.

d) Chez le nouveau-né existe une insuffisance physiologique transitoire portant soit sur la fonction glucocorticoïde, soit sur la fonction minérale (soit sur les deux). L'exagération anormale de cette insuffisance physiologique chez le nouveau-né, en intensité et en durée, aboutit à la constitution d'insuffisance dissociée fonctionnelle : hypoglycémie fonctionnelle cortico-sensible, insuffisance minérale transitoire du nourrisson (ou syndrome de Jaudon).

II. Les progrès réalisés dans l'exploration biologique de la cortico-surrénale ont permis d'asseoir sur des données solides les tableaux cliniques d'insuffisance surrénale dissociée.

— Les dosages des 17 Cétostéroïdes et 17-OH-Corticoïdes urinaires et les épreuves dynamiques (test de Thorn, test de freination hypophysaire) permettent à l'heure actuelle d'objectiver d'une manière assez précise les troubles des fonctions androgénique et gluco-corticoïde. Les explorations du métabolisme glucidique gardent cependant tout leur intérêt, ainsi que celles du métabolisme hydrique (test de Robinson-Power-Kepler), en particulier le test d'hypoglycémie à l'insuline est une épreuve sûre pour le diagnostic des hypoglycémies fonctionnelles cortico-sensibles, à tel point que pour Sendrail, on peut « assimiler le test à l'insuline à un test de Thorn indirect ».

— Le dosage de l'aldostéronurie reflète d'une façon fidèle la fonction minérale. Malheureusement, il n'est pas encore entré dans la pratique courante de la plupart des laboratoires, et le plus souvent on est encore obligé de se contenter des examens indirects : dosages des électrolytes sanguins et urinaires. Or, le seul ionogramme ne permet pas d'affirmer devant une insuffisance minérale s'il s'agit d'un excès d'hormone diurétique du sodium, car ces deux syndromes donnent les mêmes troubles électrolytiques et régressent sous l'effet d'un même traitement par le sel et le D.O.C.A. (nous savons que le syndrome de pseudo-hypoaldostéronisme présente aussi les mêmes troubles sanguins, mais par contre la D.O.C.A. est sans effet chez lui).

En pratique, cependant, l'excès d'hormone diurétique du sodium ne se voit que dans le syndrome de Debré-Fibiger, qui présente un contexte clinique et biologique évocateur.

Toutefois, l'existence transitoire d'une hormone diurétique du sodium chez le nouveau-né a été soulevée (Klein. Muller et Gauthier). Si cette hypothèse se vérifie, il est probable que, théoriquement, la persistance

anormale de cette hormone pourrait expliquer un syndrome d'insuffisance minérale transitoire chez le nourrisson. C'est souligner encore une fois la nécessité du dosage de l'aldostérone.

III. En partant de ces données physiopathologiques et biologiques, nous avons établi une classification des tableaux cliniques d'insuffisance cortico-surrénale dissociée actuellement individualisables (et qui s'opposent d'une façon générale aux insuffisances globales, dont la Maladie d'Addison constitue le type clinique).

a) L'insuffisance minérale pure se manifeste cliniquement par des signes digestifs (anorexie, vomissement), une hypotrophie pondérale et des crises de collapsus et de choc brutales souvent sans cause apparente. Les examens biologiques mettent en évidence un syndrome de perte de sel (hyponatrémie, hypochlorémie, hyperkaliémie, fuite chlorurée et sodée urinaire importante). Mais les taux des stéroïdes urinaires sont normaux, et le test de Thorn est positif. Par contre, le taux de l'aldostéronurie pratiquement tombe à zéro.

Le traitement associé du sel et de la D.O.C.A.

Cette insuffisance minérale isolée se rencontre dans trois circonstances (mis à part la Maladie d'Addison à forme minérale prédominante ou isolée au début) :

— Insuffisance minérale transitoire du nourrisson ou insuffisance surrénale néonatale régressive (syndrome de Jaudon) : sa pathogénie exacte est discutée, mais il semble s'agir d'une persistance anormale en durée et en intensité de l'insuffisance physiologique du nouveau-né. L'évolution se fait vers la régression définitive au bout de 7 à 30 mois de traitement. On en connaît actuellement huit cas.

— Hypoaldostéronisme familial chronique à début néonatal, dont les deux observations de P. Royer restent jusqu'à ce jour les seules.

— Hypoplasies surrénales congénitales d'évolution mortelle, liées à l'absence, l'atrophie ou l'hypoplasie définitives de la surrénale (en particulier de la zone glomérulée) ; vingt cas anatomiquement confirmés sont publiés dans la littérature.

b) L'insuffisance gluco-corticoïde isolée se manifeste par des crises hypoglycémiques et se voit dans deux circonstances :

— Au cours d'hypoglycémie fonctionnelle cortico-sensible : elle peut être considérée comme l'équivalent du syndrome de Jaudon. Elle se caractérise par :

son apparition dans le jeune âge (entre 1 et 5 ans) et sa tendance familiale;

l'absence de tout signe physique à l'examen clinique, et de toute altération des épreuves hépatiques, surrénales, thyroïdiennes et hypophysaires;

sa sensibilité anormale au test d'hypoglycémie à l'insuline;

son évolution vers la disparition spontanée des crises après quelques mois d'évolution, plusieurs salves de crises rapprochées pouvant survenir dans l'enfance;

enfin, l'effet spectaculaire du traitement par A.C.T.H. ou par Cortisone.

— L'observation de deux sœurs, rapportée par Shepard, dont l'autopsie chez l'une montre une atrophie des zones fasciculée et réticulée. C'est l'insuffisance gluco-corticoïde qui domine le tableau clinique. L'atrophie de la zone réticulée explique l'absence de l'hyperandrogénie qui se voit dans les cas que nous allons envisager maintenant.

c) Hyperplasie congénitale des surrénales. Le *primum movens* est ici un défaut héréditaire de synthèse du

cortisol par enzymopathie congénitale : l'hypersécrétion d'A.C.T.H. consécutive à l'hypocortisolémie explique le syndrome d'hyperandrogénie réactionnelle commun à toutes ces affections; tandis qu'en amont du bloc enzymatique, l'accumulation de métabolites précurseurs est responsable de signes qui varient selon le bloc :

— Le déficit en 21 hydroxylase est responsable de la forme virilisante pure et du syndrome de Debré-Fibiger.

La forme virilisante pure ne présente aucun signe d'insuffisance tant clinique que biologique.

Dans le syndrome de Debré-Fibiger domine un syndrome de perte de sel attribué longtemps à un déficit minéralo-corticoïde, mais à l'heure actuelle on met en cause l'excès d'une substance diurétique du sodium (S.E.F.), qui, d'après les travaux de Jacobs, n'est autre que la 17-OH-Progestérone (c'est-à-dire un produit précurseur en amont du bloc enzymatique), responsable, en outre, de l'hyperprégnanétriolurie caractéristique de cette affection.

— Le syndrome de Bongiovanni-Eberlein, lié à un défaut en 11 Hydroxylase, est caractérisé cliniquement par l'existence d'une H.T.A. modérée et bénigne (liée à l'accumulation de D.O.C.A.) et par un taux urinaire élevé de composés tétra hydrogénés S.

— Tout à fait à part, il faut signaler le syndrome de Prader et Gurtner qui, cliniquement, se présente comme une insuffisance minéralo-corticoïde chez des enfants dont les organes génitaux externes sont toujours féminins quel que soit le sexe gonadique et chromatinien; anatomiquement, se caractérise par l'envahissement des surrénales par de grandes cellules bourrées de substance lipoïde.

Ainsi, il n'y a pas toujours concordance entre la pathogénie, la clinique et la biologie, si bien que l'intégration des H.C.S. au sein des insuffisances cortico-surrénales

dissociées est encore loin d'être admise par tous les auteurs.

Que sur le plan physiopathologique les H.C.S. (à part le syndrome de Prader et Gurtner) appartiennent au groupe des insuffisances cortico-surrénales dissociées, cela ne pose pas de problème. Mais sur le plan clinique et biologique, les signes observés sont discordants : l'hyperandrogénisme réactionnel reste isolé dans certaines formes; ailleurs, il s'accompagne de signe d'insuffisance minérale; dans certaines formes, au contraire, on observe des signes en plus (H.T.A.). Bref, si l'on adopte la classification clinique, on est amené à morceler le groupe des H.C.S. Aussi, deux tendances se dessinent actuellement :

— ou on ne considère que le commun dénominateur clinique (hyperandrogénisme) et on range les H.C.S. avec les hyperandrogénies tumorales primitives au sein du syndrome général d'hyperandrogénisme;

— ou on accorde de l'importance aux facteurs communs physiopathologique et thérapeutique et, dans ce cas, incontestablement, la place des H.C.S. est au sein des insuffisances cortico-surrénales dissociées.

d) Enfin, il existe des cas où l'insuffisance porte à la fois sur les gluco-corticoïdes et les androgènes, mais la fonction minérale reste intacte.

Ceci peut se voir :

— dans les insuffisances surrénales d'origine centrale;

— dans les atrophies ou hypoplasies surrénales prédominant sur les zones fasciculée et réticulée, qu'elles soient primitives ou post-corticothérapiques : deux cas de Shepard, dont un anatomiquement vérifié (1959), et un cas de Mozziconacci (1960).

IV. Une fois bien précisé le cadre des insuffisances cortico-surrénales dissociées sur le triple plan pathogéni-

que, biologique et clinique, nous avons alors discuté en dernier lieu la place nosologique de nos observations :

a) La première observation (Yves D...) est typique d'un syndrome de Jaudon par :

— son début néonatal;

— ses signes cliniques : vomissement, anorexie, hypotrophie pondérale et surtout états de choc à répétition sans cause apparente;

— ses signes biologiques de syndrome de perte de sel (hyponatrémie, hyperkaliémie, importante fuite chlorurée sodée dans les urines); glycémie normale; 17 Cétostéroïdes et 17-OH-Corticoïdes normaux;

— l'amélioration immédiate de tous les signes sous l'effet du traitement par D.O.C.A. et sel;

— enfin, l'évolution vers la guérison totale au bout de seize mois de traitement.

Cette observation constitue ainsi le neuvième cas actuellement publié d'hypoaldostéronisme isolé régressif à début néonatal.

b) La deuxième observation (Jean-Jacques R...) se classe aussi dans le groupe des hypoaldostéronismes isolés à début néonatal.

Les signes d'appel et les manifestations cliniques sont absolument identiques à ceux de l'observation n° 1. Mais si la fuite urinaire chlorurée sodique est importante, par contre nous n'avons pu mettre en évidence une hyperkaliémie franche (5,7 meq). Bien que notre malade ait été traité déjà pendant plus d'un mois par le D.O.C.A. avant son hospitalisation dans notre service, la constatation de faits analogues dans d'autres observations d'hypoaldostéronisme néonatal publiés jusqu'ici nous a conduit à souligner l'importance et la constance des signes électrolytiques urinaires, alors que l'hyperkaliémie peut faire défaut.

Le test thérapeutique a été particulièrement démonstratif dans cette observation, puisque l'administration du D.O.C.A. seul suffit à amender tous les signes.

Nous ne pouvons pas prévoir actuellement si l'évolution se fera vers la régression définitive ou la chronicité.

c) La troisième observation (Robert S...) illustre l'exemple d'insuffisance surrénale dissociée d'origine anté-hypophysaire :

Le tableau clinique est celui d'un Addisonnien blanc : anorexie, douleurs abdominales, amaigrissement, hypotension artérielle, absence de mélanodermie, enfin hypotrophie staturo-pondérale. Les examens biologiques montrent l'intégrité de la fonction minérale. Par contre, les taux de base des 17 Cétostéroïdes et des 17-OH-Corticoïdes sont très abaissés. La positivité du test de Thorn prouve l'origine anté-hypophysaire de l'affection.

A l'heure actuelle, on n'a pu mettre en évidence aucun signe d'hypothyroïdie, et l'insuffisance surrénale demeure encore isolée.

V. Cette étude nous a permis ainsi d'établir que les insuffisances cortico-surrénales dissociées ont maintenant acquis droit de cité. Dans le cadre des insuffisances surrénales, elles forment, à côté des insuffisances globales (Maladie d'Addison, hypocorticisme aigu), une entité parfaitement bien définie sur le triple plan clinique, biologique et physiopathologique. Leur connaissance permet surtout de faire profiter le malade d'une hormonothérapie partielle élective (ou prédominante) : D.O.C.A. et sel en cas d'hypoaldostéronisme, Cortisone ou Hydrocortisone s'il s'agit d'un déficit gluco-corticoïde. Ceci permet d'éviter au malade une hormonothérapie globale superflue qui n'est pas toujours inoffensive, car elle risque de créer une insuffisance thérapeutique définitive de la fonction intacte.

Toutefois, la réalité de l'insuffisance dissociée ne peut et ne doit être affirmée que sur la concordance de tous les signes cliniques et biologiques. En particulier, il ne faut pas laisser passer une Maladie d'Addison à début dissocié : c'est ici que les tests dynamiques prennent toute leur importance. Souvent, en effet, les dosages biologiques statiques montrent l'intégrité d'une des trois fonctions cortico-surrénales malgré le tableau clinique évocateur d'insuffisance globale. La notion de « sécrétion basale limite » est venue éclaircir ces discordances apparentes et confirmer que « lorsque le syndrome biologique n'est pas en accord avec la clinique, c'est toujours la clinique qui a raison ».

Mais, à l'inverse, il ne faut pas refuser l'étiologie surrénale sous prétexte que l'une des fonctions cortico-surrénales reste intacte (tant cliniquement que biologiquement) : l'insuffisance surrénale dissociée existe indiscutablement, et nos trois observations en illustrent l'incontestable réalité.

Le Président,
R. SOREL.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 5 juin 1963,
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

L'abondance de la bibliographie relative à ce sujet nous conduit à ne citer que les références parues depuis 1960.

NOTIONS GÉNÉRALES DE BASE ET D'EXPLORATION

Apfelbaum Marian. — Etude de la sécrétion de l'aldostérone. *Thèse Méd.* Paris, n° 106, 1961.

Bartter (F.C.) et Gann (S.). — On the hemodynamic regulation of the secretion of aldosterone. *Circulation,* 21, 1016, 1960.

Batchelor (T.M.), Mosher (R.E.). — Urinary sodium retention after ACTH stimulation. A rapid, simple screening test for adrenal cortical insufficiency. *Am. J. of Med. Sciences,* 239, 175, 1960.

Baulieu (E.E.). — Données récentes sur le métabolisme des corticostéroïdes. *Revue du Praticien,* X, 3115, n° 29 nov. 1960.

Bernard-Weil (E.), Decourt (J.), Balnpin (O.). — Augmentation de l'excrétion urinaire des II-Oxystéroïdes par perfusion intraveineuse d'extrait post-hypophysaire chez l'homme. *Ann. d'End.,* 17, 844, 1956.

Berthaux (P.). — Exploration fonctionnelle du cortex surrénal. *Revue du Praticien,* XII, p. 1177, n° 11, 1962.

Bertrand (J.). — Physiologie de la sécrétion surrénale du nouveau-né. *Méd. Inf.,* 66, 7, 1959, 7-12.

Bertrand (J.), Gilly (R.), Loras (M^lle^ B.), Frederich (A.), Ruitton-Ugliengo (M^me^) Hermier (M.). — Etude de la réponse cortico-surrénale à l'hypoglycémie insulinique chez l'enfant par dosage des 17 OHCS du plasma. *Arch. F. Ped.,* 19, n° 3, mars 1962.

Bertrand (J.), Gilly (R.), Loras (B.). — L'étude des variations de la concentration plasmatique des formes libres et conjuguées des 17-OH-Corticostéroïdes. *Arch. F. de Péd.,* 1960, 17, 1257.

Broconie (A.C.) et Sprunt (J.G.). — Metopirone in the assessment of pituitary-adrenal function. *Lancet,* 1962, 7233, 773-778.

Canlorbe (P.), Scholler (R.), Borniche (P.). — Données pratiques sur l'exploration des glandes endocrines chez l'enfant. *Méd. Inf.,* 1958, 65, 33.

Chollet-Doumerc (M.). — Contribution à l'étude de l'exploration bio-chimique des syndromes de disfonctionnement surrénalien. *Thèse Pharm.,* Toulouse, 1959, n° 184.

Coppage (S.), Island (D.), Smith (M.), Liddle (G.W.). — Inhibition of aldosterone secretion and modification of electrolyte excretion in man by a chemical inhibition of II-α-hydroxylation. *Journ. of Clin. Investigation,* 30, 2101, déc. 1959.

Crabbe (J.), Reddy (W.J.), Ross (E.J.), Thorn (G.W.). — The stimulation of aldosterone secretion by adrenocorticotropic hormon (A.C.T.H.). *J. of Clin. End.,* 19, 1185, 1959.

Daughatay (W.H.), Holloszy (J.), Mariz (I.K.). — Binding of corticosteroïds by plasma proteins. *J. of Clin. Endoc. and Med.,* 21, 53, 1961.

Davis (J.O.). — Mechanins regulating secretion and metabolism of aldosterone. *Recent Progress Hormone Research,* 17, 293, 1961.

Debris (P.), Lestradet (H.). — Exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale chez l'enfant. *Médecine Infantile,* 66, n° 7, 1959, 13-16.

Decourt (J.), Jayle (M.F.), Michard (J.P.), Mauvais (P.). — Utilisation de la dexamethasone dans les épreuves de freinage de la cortico-surrénale. *Sem. des Hôpitaux de Paris,* 36, 351, 1960.

Durand (A.). — Les méthodes de freination surrénalienne. *Vie Médicale,* 42, 59, 1961.

Farrell (G.). — Evidence for diencephalic regulation of aldosterone secretion. *Endoc.,* 59, 526, 1959.

Froesch (E.R.), Renold (A.E.), Thorn (G.W.). — Etat actuel du diagnostic fonctionnel de la cortico-surrénale. *Schweiz. Med. Wochenschrift,* 24, 623, 1959.

Gardner (L.I.). — Adrenocortical metabolism of the fetus, infant and child. *Pediatrics,* 1956, 17, 897.

Gennes (L. de), Bricaire (H.), Moreau (L.). — Les insuffisances surrénales infracliniques ou frustes. *Rev. Fr. d'Endoc.,* I, 13, 1960.

Gilbert-Dreyfus. — Les glandes endocrines, tome I, Paris 1962, Expansion Ed.

Gilbert-Dreyfus, Sebaoun (J.), Alexandre (C.). — Notions élémentaires d'endocrinologie pratique. *L'Œuvre Médicale*, n° 1, mars 1962.

Gold (E.M.), Di Raymondo (V.C.) et Forsham (P.H.). — Quantitation of pituitary corticotropin reserve in man by use of an adrenocortical II β-hydroxylase inhibitor (SU 4885). *Metabolism*, 1960, 9, 1, 3-20.

Gomori (P.), Glaz (F.), Suhaneszky (A.), Casapo (G.). — Aldosterone and hydrocortisone secretion in deshydratation. *Lancet*, 30, 259, 1960.

Gross (F.). — Action extra-rénale de l'aldostérone. *Dent. Med. Wochensch.*, n° 42, 20 oct. 1961, 1989-1994.

Jayle (M.F.), Decourt (J.), Mauvais (P.), Michard (J.P.). — Etude comparative du pouvoir inhibiteur des corticostéroïdes de synthèse sur la sécrétion d'ACTH. *Presse Méd.*, 68, 1923, 1960.

Kleinfelder (H.), Bracharz (H.), Gebert (E.). — Die bestimmung der Hypophysären ACTH. Reserve mit SU 4885 Metopiron. *Klinische Wochenschrift*, 1961, 22, 1155-1159.

Lanman (J.T.). — La glande surrénale du fœtus humain. Interprétation de sa physiologie et d'un type anormal de son développement. *Pédiatries*, 27, 1er janvier 1961.

Lelong (M.), Jayle (M.F.), Canlorbe (P.), Scholler (R.), Borniche (P.). — L'exploration par l'ACTH de la cortico-surrénale de l'enfant normal. *Sem. des Hôp. Paris*, 1957, 33, 2745.

— Etude de l'élimination des stéroïdes urinaires chez l'enfant. *Sem. des Hôp. Paris*, 1957, 33, 2738.

Leprat (J.), Philbert (M.). — Le test au métopirone (SU 4885). *Vie Méd.*, n° 13, 1962, 54-56.

Lestradet (H.). — Exploration fonctionnelle du métabolisme des hydrates de carbone. *La Méd. Infantile*, 69, n° 5, 1962, 279-289.

Liddle (G.W.) and Col. — Clinical applications of a new test of pituitary reserve. *J. of Clin. Endoc. and Met.*, 19, 875, 1959.

Liddle (G.W.), Duncan, Bartter. — Dual mecanism regulating adrenocortical functioun in man. *Am. J. Med.*, 21, 380, 1959.

Liddle (G.W.), Island (D.), Walser (A.). — SU 4885 (Metopyron). Test zur Bestimmung der Hypophysen Reserve. *Schweiz Med. Wochsch.*, 47, 1951, 1960.

Mallein (R.), Guinet (P.), Revol (A.), Winicki (B.). — Action freinatrice hypophysaire du 21-Acétate de 16-α-Méthyl-9-α-fluoro-△-hydrocortisone. Etude de l'excré-

tion des stéroïdes urinaires. *C.R. Soc. de Biologie*, 153, 1020, 1959.

Mauvais, Jarvis (P.). — Les épreuves de freinage de la cortico-surrénale. *Thèse*, Paris, 1960.

Migeon (C.J.). — Cortisol production and metabolism in the neonate. *J. Pediat.*, 1959, 55, 280.

Muller (A.), Gauthier (A.). — Etude de l'élimination de l'aldostérone et du sodium chez le nouveau-né. *Helv. Paed. acta*, 1958, 13, 1.

Mulrow (P.J.), Ganong (W.J.), Kulpan (A.). — Nature of aldosterone stimulating factor in dog kidneys. *J. of Clin. Invest.*, 41, 505, 1962.

Rappaport (R.). — Les isotopes dans l'exploration de la cortico-surrénale. *La France Médicale*, 25, n° 7, 1962, p. 339.

Sendrail (M.) et Blum (L.). — L'insuline : agent de stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (exposés présentés aux Journées Endocrinologiques de la Pitié, 20-22 juin 1961) in *Actual. Endocr.*, 1961, 47-69.

Sendrail (M.), Gleizes (L.), Blum (L.). — L'action de l'insuline sur l'éosinophilie et sur l'excrétion androgénique et l'intérêt de son étude comme épreuve d'exploration endocrinienne. *Ann. End.*, 1953, 14, 1012.

Sendrail (M.), Blum (L.). — Eosinopénie post-insulinique chez le chien entier et chez le chien hypophyséoprivé. *Ann. Endocr.*, 22, n° 6, 1961, 945-949.

Slauwhite (W.R.), Sandberg (A.A.). — Transcortin. A corticosteroïd binding protein of plasma. *J. of Clin. Investigation*, 38, 284, 1959.

Soffer (L.J.), Dorfman (R.I.), Gabrilove (J.L.). — The human adrenal gland (1 vol., Philadelphie, 1961, Lea et Febiger éd.).

Steiker (D.D.), Bongiovanni (A.M.), Eberlein (W.), Lebœuf (G.). — Adrenocortical and adrenocorticotropic functiun in Children. *J. Pediat.*, 1961, 58, 884.

Stone (D.B.), Jewel (J.G.). — Danger of corticotropin in Addison's disease. *Arch. of int. Med.*, 107, 372, 1961.

Wilkins (L.). — Diagnostic et traitement des maladies des glandes endocrines de l'enfant et de l'adolescent (1 vol., Paris, 1959, Maloine éd.).

HYPERPLASIES CONGÉNITALES DES SURRÉNALES

Bardier (A.), Bouissou (H.), Degoy (A.), Suc (J.M.). — L'hypertrophie congénitale des surrénales avec manifestations addisonniennes. *Gazette des Hôpitaux Paris*, 1957, 129, 293-300.

Bernard (R.), Coignet (J.), Dageville (J.P.), Maestraggi (P.), Giraud (F.). — Pseudo-hermaphrodisme féminin avec macrogénitosomie succédant à un Syndrome de Debré-Fibiger méconnu. *Arch. F. Péd.*, 19, n° 4, 1962.

Blizzard (R.M.), Liddle (G.W.), Migeon (C.J.), Wilkins (L.). — Aldosterone excretion in virilizing adrenal hyperplasia. *J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 1442.

Bongiovanni (A.M.). — Unusual steroïd pattern in congenital adrenal hyperplasie : deficiency of 3-β-hydroxydehydrogenase. *J. Clin. End.*, 1961, 21, 860.

Breton (A.), Gaudier (B.), Ponte (C.), Debruxelles (P.). — Evolution sous traitement d'une hyperplasie congénitale des surrénales. *Pédiatrie*, 1961, 16, 874.

Breton (A.), Gaudier (B.), Ponte (C.), Debruxelles (P.). — Les pseudo-hermaphrodismes. *Méd. Inf.*, 69, n° 1, 1962, p. 53.

Bricaire (H.), Aubert (P.). — Les hyperplasies congénitales des surrénales à forme hypertensive. *Act. End.*, 1 vol., 1960, 85-90.

Childs (B.). — Genetics and metabolism. *Pediatrics*, 1960, 25, 565.

Cleveland (W.W.), Migeon (C.J.). — Responte to an II hydroxylase inhibitor (SU 4885) in patients with adrenal hyperplasia and their parents. *Am. J. Dis. Child.*, 1960, 100, 473.

Coppage (W.S.), Liddle (G.W.). — Metabolic studies with steroïd isolated from the urine of patients with salt-losing congenital adrenal hyperplasia. *J.C.E.M.*, 20, 729, 1960.

Coppage (W.S.), Liddle (G.W.). — Corticosteroïd excretion patterns in patients with adrenocortical hyperfunctium. *J. Clin. End.*, 1960, 20, 751.

Decourt (J.). — Les hyperplasies surrénales virilisantes d'expression tardive. *Actualités End.*, 1960, 97-101.

Decourt (J.). — Les pseudo-hermaphrodismes féminins. *Act. End. Paris*, 1960.

Gandy (H.M.), Kentman (E.H.), Izzo (A.J.). — Characterization of urinary steroïds in adrenal hyperplasia : isolation of metabolites of cortisol, compound S, and desoxycorticosterone from a normotensive patient wirth adrenogenital syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1960, 32, 364.

Gennes (L. de), Cournot (L.). — Les insuffisances corticosurrénales dissociées. *Revue du Prat.*, 10, n° 6, fév. 1960 (biblio).

Ghins (P.). — Syndrome de Debré-Fibiger chez un nouveau-né de sexe masculin. *Arch. F. Péd.*, 1957, 14, 78-85.

Gilbert-Dreyfus, Frank (J.), Sebaoum (J.), Robel (J.), Dray (F.), Adam (Y.), Chabot (A.). — Hyperplasie surrénale congénitale avec perte de sel (études hormonales; métabolisme du II desoxycortisol). *Ann. End.*, 1961, 22, 100.

Green (O.C.), Migeon (C.J.), Wilkins (L.). — Urinary steroïds in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. End.*, 1960, 29, 928.

Guinet (P.), Bertrand (J.). — Le pseudo-hermaphrodisme féminin. *Rev. Lyon. Méd.*, 1960, 9, 113.

Humblet (M.), Devis (R.), Lederer (J.), Osinski (P.), Vaner (R.). — Etude biologique d'un cas de pseudo-hermaphrodisme avec coexistence de troubles du métabolisme surrénal et du métabolisme hydro-carboné. *Ann. End.*, 1954, 15, 924-933.

Iversen (T.). — Congenital adrenocortical hyperplasia with disturbed electrolyte regulation. *Pediatrics*, 1955, 16, 875.

Jacobs (D.R.), Van der Poll (J.), Grabilove (J.L.), Soffer (L.S.). — 17-OH-Progesterone. A salt-losing steroïd relation to congenital adrenal hyperplasia. *J.C.E.M.*, 21, 909, 1961.

Kelley (V.C.), Ely (R.S.), Raile (R.B.). — Metabolic studies in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. End. and Metabolic*, 1952, 12, 1140-1162.

Mahaux (J.) et coll. — Deux observations de Syndrome de Debré-Fibiger. *Sem. Hôpit. Paris*, 37, 1857, 1961.

Martin (J.P.). — La chirurgie réparatrice dans les états intersexuels. *Rev. Prat.*, 1961, 11, 725.

Mason (S.T.). — Pregnancy in a adrenal pseudo-hermaphrodiste treated with cortisone. *Brit. Med. J.*, 1961, 1, 1003.

Prader (A.), Sibenmann (R.E.). — Nebennieren Insuffizienz bei kongenitaler Lipoid-Hyperplasie der Nebennieren. *Helvet. Paediat. Acta*, 1957, 12, 569.

Pronove (P.), Saucier (G.), Bartter (F.). — Coexistence of sodium loss and hypertension in the adrenogenital syndrom. *Am. J. Dis. Child.*, 1960, 100, 625.

Rappaport (R.). — Contribution à l'étude du syndrome de perte de sel au cours des hyperplasies surrénales virilisantes. *Thèse*, Paris, 1960.

Rosemberg (E.), Dufault (F.X.), Bloch (E.). — Effects of progressive reduction of sodium in take on steroïd

excretion in salt-losing adrenal hyperplasia. *J. Clin. End.*, 1960, 20, 214.

Royer (P.). — Les hyperplasies congénitales des surrénales. *Med. Inf.*, 66, n° 7, 1959, 17-24.

Royer (P.). — Traitement des hyperplasies congénitales des surrénales de l'enfant. *Act. End. Paris*, 1960.

Sebaoum (J.), Dray (F.), Gilbert-Dreyfus. — Considérations sur les hyperplasies cortico-surrénales. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, 36, 1591.

White (F.P.), Sutton (L.E.). — Adrenogenital syndrom with associated episod of hypoglycemia. *J. Clin. End.*, 1951, 11, 1395.

Wilkins (L.). — Diagosis and treatment of congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Postgraduate Med.*, 29, 31, 1961.

Wilkins (L.). — Masculinisation of the female fetus due to the use of certain synthetic oral progestinse during pregnancy. In *Le Sexe*, Paris, Masson éd.

Wilkins (L.). — Abnormalities of sex differenciation. *Pediatric's*, 1960, 26, 846.

Wilkins (L.), Crigler (J.F.), Silverman (S.H.), Gardner (L.I.), Migeon (C.J.). — Further studies on the tratment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone III : report of a case with probable defect of carbohydrate regulatin hormones. *J. Clin. End.*, 1952, 12, 1015-1030.

Zuelzer (W.W.), Blum (A.). — Adreno-cortical insufficiency in infants with the adrenogenital syndrome. A clinical and pathologic study of four fases. *J. Ped.*, 1949, 35, 344-361.

INSUFFISANCE GLUCOCORTICOIDE EN DEHORS DES H.C.S.

Bertoye (R.), Bertoye (A.) et Malot. — Les accidents mineurs de l'hypoglycémie spontanée chez l'enfant. *Arch. F. Ped.*, 1947, 4, 420.

Bickel (G.). — Accès d'hypoglycémie convulsive précédent un diabète juvénile. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, LI, p. 7-13, 1935.

Boulin (R.), d'Allaires (F.), Richon. — Sur un cas d'hypoglycémie spontanée grave. *Sem. des Hôp. Paris*, XX, pp. 115-122, 8 février 1945.

Bricaire (H.), Gilbert-Dreyfus, Joseph (R.), Klotz (H.P.), Mercadier (M.), Netter (A.). — Les hypogly-

cémies. Confrontations thérapeutiques de l'hôpital Necker. Endocrinologie in *Presse Médicale*, LXVI, pp. 587-589 du 2 avril 1958.

Broberger (O.), Jugner (I.), Zetterstrom (R.). — Studies in spontaneous hypoglycemia in Chilhood. *J. Ped.*, 159, 34, 713.

Chaptal (J.), Jean (R.), Dossa (M^me^ D.), Guillaumot (R.) et Morel (G.). — Etude clinique et biologique d'un nourrisson atteint d'hypglycémie récurrente par sensibilité à la leucine. *Arch. Ped.*, 1961, 18, n° 4.

Cochrane (W.A.), Pagne. — Familial hypoglycémie precipitaed by aminoacide. *J. Clin. Invest.*, 1956, 35, 411.

Conn (J.W.). — Diagnosis and menagement of spontaneous hypoglycemia. *Jour. Am. Med. Assoc.*, CXXXIV, pp. 130-138, du 10 mai 1947.

Conn (J.W.), Seltzer (H.J.). — Spontaneous hypoglycemia. *Am. J. Med.*, 1955, 19, 460.

Derot (M.). — Les hypoglycémies. *Presse Méd.*, 1962, 70, 629.

François (R.), Bethenod (M.), Bertrand (J.), Nicolas (A.), M^me^ Ruitton-Ugliengo. — Hypoglycémie essentielle chez un jeune enfant. Action favorable du traitement à l'A.C.T.H. Réunion lyonnaise de Pédiatrie, 16 mars 1958.

François (R.), Jeune (M.), Bertrand (J.), Ruitton-Ugliengo. — Etude des Corticoïdes sanguins au cours de l'évolution de l'hypoglycémie spontanée. Colloque sur les hydrates de carbone, Berne, juin 1958.

Froesch (E.R.), Prader (A.), Lebhart (A.). — Die hereditare Fructose Intoleranz. *Schweiz. Med. Wochensch.*, 1957, 87, 1168.

Garland (M.). — Endogenous hypoglycemia. *Brain*, déc. 1958, 81, 485-504.

Gilbert-Dreyfus, Zara (M.), Tcherdakoff (Ph.). — Sur un cas d'hypoglycémie d'origine hypocorticotrophinique corrigée par la corticotrophine. *Bull. Mém. Soc.* Méd. Hôp. Paris, 22 juin 1956.

Haworth (J.C.), Coodin (F.J.). — Idiopathic spontanous hypoglycemia in children. *Pediatrics*, 25, 748, 1960.

Heuyer (G.), Desclaux (P.). — Crises comitiales par hypoglycémie spontanée. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 nov. 1943.

Kinsbourne (M.), Woolf (L.). — Idiopathic infantile hypoglycemia. *Arch. Dis. Child.*, 34, 116, 1959.

Langeron (L.), Michaux (P.). — Hypoglycémie et insuffisance cortico-surrénale. *Ann. End.*, 1951, n° 12, pp. 752-758.

Laroche (G.), Lelourdy, Bussière (J.A.). — Les hypoglycémies spontanées chroniques. *Revue de Méd.*, 36, 25 avril 1928.

Mac Querrie (I.). — Idiopathie spontaneously occuring hypoglycemia in Infants : clinical significence of problem and treatment. *Am. Journ. Dis. Child*, 87, avril 1954, pp. 399-428.

Mathieu (H.). — Les hypoglycémies fonctionnelles de l'enfant. Les Journées médicales annuelles de Beaujon-Clichy, 1961, Flammarion éd.

Julien Marie et Gilles Lyon. — Les convulsions de cause métabolique chez l'enfant. *Revue du Praticien*, 1963, t. XIII, n° 7, 781-793.

Perelman (R.). — Les hypoglycémies spontanées de l'enfant. *Conc. Méd.*, 83, 2775, 1961.

Royer (D.), Lestradet (H.), Cachin (O.). — L'hypoglycémie fonctionnelle récurrente cortico-sensible de l'enfant. *Arch. Fr. Péd.*, 1959, 16, 190.

Sendrail (M.). — L'hyperinsulinisme. Masson éd., 1947, 95-115 et 148-149.

Shepard (T.H.), Landing (B.H.), Mason (D.G.). — Familial - Addison's disease, cases reports of too sisters with corticoïd defficiency unassociated with hypoaldosteronism. *Am. J. Dis. Child*, 1959, 97, pp. 137-153.

Sigwald (J.), Bouttier (D.), Weiss (Cl.). — Hypoglycémie spontanée très grave avec manifestations convulsives et coma récidivant presque quotidiennement. Action de la cortisone à petite dose. *Revue Neurologique*, 90, 1954, pp. 218-222.

Urhy (P.) et Cohen (A.). — Les comas hypoglycémiques. *Revue du Praticien*, 1962, 12, 69.

Zetterstrom (R.). — Incapacité d'augmenter la sécrétion d'adrénaline après surcharge à l'insuline dans l'hypoglycémie idiopathique. Colloque sur les Hydrates de Carbone, Berne, 1958.

INSUFFISANCE MINÉRALO-CORTICOIDE

Blancher (G.), Sauve (J.L.), Rossier (A.). — La maladie d'Addison chez l'enfant. *Ann. de Péd.*, 35, p. 222, 24 avril 1959.

Caldera (R.), Dresch (C.), Renousc (M.), David (G.), Rossier (A.). — Insuffisance surrénale du nouveau-né

à évolution régressive. *Arch. Fr. de Péd.*, XIX, n° 4, avril 1962.

Chaptal (J.) et coll. — Etude de l'aldostéronurie au cours des syndromes aigus de déshydratation du nourrisson. Etude comparative avec les variations du taux des 17-hydroxy-urinaires. *Arch. Fr. de Péd.*, XIX, n° 10, décembre 1962.

Cheek (D.B.), Perry (J.W.). — A salt wasting syndrom in infancy. *Arch. Dis. of Child.*, 1958, 33, p. 252.

Cooper et Crevier. — *J. Clin. End. Met.*, XII, p. 821, 1952.

Cort. — *Lancet*, 266, p. 752, 1954.

Denys (P.), Corbell (L.), Malbrain (H.). — Hypocorticisme simple congénital. *Acta Paed. Belgica*, 1955, 9, p. 169.

Donnell (G.N.), Litman (N.), Roldan (M.). — Pseudo-hypoadrenalocorticisme. *Am. J. Dis. Child*, 1959, 97, 813.

Dreamer (W.C.), Silver (H.K.). — Abnormalities in the secretion of the adrenal cortex during early life. *J. Ped.*, 1950, 37, p. 490.

Ehrlich (R.M.). — Ectopic and hypoplastic pituitary with adrenal hypoplasia. *J. Ped.*, 1957, 51, p. 377.

Hill (S.R.), Nyckerson (G.F.), Chenault (S.B.). — Studies on man on hyper and hypoaldosteronism. *Arch. Int. Med.*, 104, 982, 1959.

Hills (A.G.). — L'hypoaldostéronisme. *Am. J. Med.*, 26, 503-507, avril 1959.

Hills (A.G.), Parsons (D.W.), Rosenthal (O.), Kiem (I.), — Excessive renal tubular re-absorption of filtred urea in human adrenal insufficiency. *J. Clin. Investig.*, 1959.

Hottinger (A.). — Insuffisance surrénale transitoire chez le nouveau-né traitée par la preddisone (II[e] Journée d'Information sur le nouveau-né), 1960, p. 125.

Hudson (J.B.), Chobanian (A.V.), Relman (A.S.). — Hypoaldosteronism : a clinical study of patient with an isolated adrenal mineralo-corticoid deficiency. *New. endl. J. Med.*, 19 sept. 1957, 257, n° 12, pp. 529-236.

Jacobs (D.R.), Posner (J.B.). — Isolated analdosteronism manifested by periodic paralysis, hyperkaliema and salt-loosing syndrom. *Clinical Research*, 10, 250, 1962.

Jaudon (J.C.). — Hypofunction of the adrenals in early life. *J. of Ped.*, 1946, 29, 696.

Jaudon (J.C.). — Further observations concernug hypofunction of the adrenals during early life. *J. of Ped.*, 1948, 32, 651.

Lambrew (C.R.), Carver (S.T.) et coll. — Hypoaldostéronisme : cause d'hyperkaliémie et de syncopes chez un malade ayant un bloc cardiaque complet. *Am. J. Méd.*, 31, pp. 81-85, n° 1, juillet 1961.

Lelong (M.), Alagille (D.), Philippe (A.), Gentil (C.) et Gabilan (J.C.). — Diabète salin par insensibilité congénitale totale à l'aldostérone : pseudo-hypo-aldostéronisme. *Revue Fr. Etudes Clin. Biol.*, 1960, 5, 558.

Lichtwitz (A.), Parlier (R.), Hioco (D.), Delaville (M.). — Forme minérale pure de la Maladie d'Addison. *Presse Médicale*, 1956, 64, 801-804.

Mitchell (R.G.). — Congenital adrenal hypoplasia sibling. *Lancet*, 1959, 1, 488.

Molnar (G.D.), Mattov (V.R.), et Mason (H.L.). — Dysfonctionnement cortico-surrénalien chronique avec carence en aldostéronisme. *J. of Clin. End.*, sept. 1959, 19, n° 9, 1023-1036.

Moore. — Syndromes à sodium bas en chirurgie. *J.A.M.A.*, 154, 379, 1954.

Mosier (H.D.). — Hypoplasia of the pititary and adrenal cortex. *J. of Ped.*, 1956, 48, 633.

Mozziconacci (P.), L'Hirondel (J.), Girard (F.) et Attal (C.). — Maladie d'Addison familiale avec insuffisance surrénale dissociée. *Ann. Péd.*, 1960, 36, 152, 1529.

Nguyen Thi Kim Hue. — Hypoaldostéronisme primitif isolé et transitoire chez le nourrisson (à propos d'une observation personnelle). *Thèse Méd.*, Paris, 1962, n° 1027.

Pestel (M.). — Des troubles de la régulation de la sécrétion de l'aldostérone: aldostéronisme et aldostéropénie. *Presse Méd.*, 66, 1708-1711, 1er nov. 1958.

Petit-Dutaillis et Bernard Weil. — Métabolisme de l'eau dans les traumatismes du crâne. *Masson éd.*, Paris, 1958.

Royer (P.), Lestradet (H.), de Menibus (C.H.) et coll. — Hypoaldostéronisme familial chronique à début néonatal. *Ann. Péd.*, 17, 14 mars 1961, n° 15/3, p. 138.

Royer (P.). — Les hypocorticismes du nouveau-né. *Actualités Pédiatriques*, IIIe série, Doin éd., Paris, 1961.

Silk (H.). — Congenital hypoplasia of the adrenals in an infant aged 33 days. *J. Path. and Bacter*, 1948, 60, 323.

Skanse (B.), Hokfelt (B.). — Hypoaldosteronism with otherwise intact adrenocortical function. *Acta Endocr.*, 1958, 28, 24.

Stempfel (R.S.) et Engel (F.I.). — A congenital familial syndrom of adreno-cortical insufficiency without hypo-aldosteronism. *J. of Ped.*, 1960, 57, 443.

Turpin (R.) et coll. — L'atrophie cortico-surrénale de l'enfant. *Ann. de Péd.*, 1961, 37, 2123.

Welsch (J.B.). — Congenital adrenal aplasia. *Am. J. Dis. Child.*, 1954, 87, 319.

Williams (A.), Robinson (M.J.). — Addison's disease in infancy. *Arch. Dis. Child.*, 1956, 31, 265.

Imprimerie Toulousaine
Vve Lion
16, rue Lakanal - Toulouse

Dépôt légal 2e trim. 63, Aa 409